

말기신부전 환자에서의 염증반응의 중요성

울산의대 서울아산병원 신장내과

김 순 배 · 박 정 식

서 론

1990년 Lowrie 등¹⁾은 저알부민혈증이 혈액투석 환자에서 사망률의 가장 강력한 예측인자라고 발표하였다. 이 연구가 발표되면서 영양실조가 저알부민혈증과 사망률 증가의 주원인이라고 추측되었다. 하지만, 1995년 Bergstrom 등²⁾은 CRP와 알부민농도 간에 역상관계가 있음을 밝히고, CRP 농도가 사망률의 예측인자임을 밝혀, 알부민농도가 단순히 영양상태만을 반영하는 것이 아니고 염증상태의 지표일 가능성을 제시하였다. 그리고 1997년 Kaysen 등도 혈액투석과 복막투석 환자들을 분석한 연구들을 통하여 투석 환자에서의 저알부민혈증의 원인은 단백질섭취의 감소보다는 CRP 증가로 대표되는 염증반응에 의한 간에서의 알부민합성의 감소로 발생한다고 하였다^{3,4)}. 따라서 생존율을 증가시키기 위해서는 말기신부전 환자에서의 염증반응의 기전을 이해하는 것이 필요하다. 이에 저자는 염증의 지표, 염증의 중요성, 염증과 동맥경화증과의 관계, 염증이 신체에 미치는 영향, 말기신부전 환자에서 염증의 원인 및 염증의 치료에 대해 논하고자 한다.

급성기반응 (Acute-Phase Responses) - 개관

염증의 사전적 정의는 “조직의 손상이나 파괴에 의해 야기되는 국소적인 보호반응으로, 이로 인해 손상을 일으킨 물질이나 손상된 조직을 파괴시키고, 회식하며, 격리되도록 하는 일을 돕는다”로 되어있다. 하지만 염증은 염증부위 뿐만 아니라 염증부위에서 떨어져 있는 부위에도 많은 변화를 일으킨다. 비록 급성과 만성염증반응을 모두 포함하지만, 염증으로 인해 생기는 모든 반응을 급성기반응 (acute-phase re-

sponses)이라고 한다⁵⁾.

급성기반응은 “급성기단백”이라고 불리는 많은 혈장단백의 변화 (Table 1)와 많은, 생리적, 생화학적, 영양 및 행동상의 변화 (Table 2)로 나뉘며, 염증반응에 관여하거나 염증반응에 의해 생성되는 cytokine들이 급성기반응을 일으키게 된다.

Cytokine은 세포간의 신호전달을 위해 활성화된 세포에서 분비되는 polypeptide로, 대부분의 cytokine은 다양한 분비세포, 다양한 목표 및 다양한 기능이 있다. 이러한 염증관련 cytokine에는 interleukin-6, interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , interferon- γ , transforming growth factor β , 및 interleukin-8 등이 포함된다^{5,6)}. 이들은 여러 종류의 세포에서 생산되지만 가장 중요한 것은 염증부위에 있는 대식세포와 단백세포다. 이들 중 interleukin-6가 주 급성기단백들을 주로 자극하며, 다른 cytokine들은 급성기단백의 subgroup에 영향을 미친다⁷⁾.

급성기반응이 인체에 도움이 되는가 해가 되는가에 대한 질문에 대해, 급성기단백의 알려진 작용으로 보아, 이러한 단백질의 변화가 나쁜 자극에 대한 방어, 치유 및 적응과정에서 유용하게 작용할 것으로 생각되고 있으나, 여러 가지 역기능도 관찰된다⁸⁾.

염증성 Cytokines에 의한 급성기단백의 유도 및 그 역할

급성기단백은 1930년 Tillett 등⁹⁾이 급성기의 폐렴구균성 폐렴 환자의 혈장에서 폐렴구균의 C-polysaccharide와 반응하는 단백질 C반응단백 (C-reactive protein, 이하 CRP로 줄임)을 발견하면서 알려졌다. 급성기단백은 염증질환이 있을 때 혈중농도가 최소한 25% 정도가 증가 (양성 급성기단백) 되거나 감소 (음성 급성기단백)되는 단백질로 정의된다¹⁰⁾. 급성기단백의 농도의 변화는 대부분 간세포에서의 생산의

Table 1. Acute Phase Proteins

Proteins whose plasma concentrations increase
Complement system
C3
C4
C9
Factor B
C1 inhibitor
C4b-binding protein
Mannose-binding lectin
Coagulation and fibrinolytic system
Fibrinogen
Plasminogen
Tissue plasminogen activator
Urokinase
Protein S
Vitronectin
Plasminogen-activator inhibitor 1
Antiproteases
α_1 -Protease inhibitor
α_1 -Antichymotrypsin
Pancreatic secretory trypsin inhibitor
Inter- α -trypsin inhibitors
Transport proteins
Ceruloplasmin
Haptoglobin
Hemopexin
Participants in inflammatory responses
Secreted phospholipase A ₂
Lipopolysaccharide-binding protein
Interleukin-1?receptor antagonist
Granulocyte colony-stimulating factor
Others
C-reactive protein
Serum amyloid A
α_1 -Acid glycoprotein
Fibronectin
Ferritin
Angiotensinogen
Albumin
Transferrin
Transthyretin
α_2 -HS glycoprotein
Alpha-fetoprotein
Thyroxine-binding globulin
Insulin-like growth factor I
Factor XII

Source : adapted from Gabay et al⁽¹⁾

Table 2. Other Acute-phase Phenomena

Neuroendocrine changes
Fever, somnolence, and anorexia
Increased secretion of corticotropin-releasing hormone, corticotropin, and cortisol
Increased secretion of arginine vasopressin
Decreased production of insulin-like growth factor I
Increased adrenal secretion of catecholamines
Hematopoietic changes
Anemia of chronic disease
Leukocytosis
Thrombocytosis
Metabolic changes
Loss of muscle and negative nitrogen balance
Decreased gluconeogenesis
Osteoporosis
Increased hepatic lipogenesis
Increased lipolysis in adipose tissue
Decreased lipoprotein lipase activity in muscle and adipose tissue
Cachexia
Hepatic changes
Increased metallothionein, inducible nitric oxide synthase, heme oxygenase, manganese superoxide dismutase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1
Decreased phosphoenolpyruvate carboxykinase activity
Changes in nonprotein plasma constituents
Hypozincemia, hypoferrremia, and hypercupremia
Increased plasma retinol and glutathion concentrations

Source : adapted from Gabay et al⁽¹⁾

변화에 기인한다. 증가의 크기는 ceruloplasmin 같이 50% 정도 증가하는 것에서부터 CRP, 혈청 amyloid A 및 amyloid A의 전구물질 같이 1,000배 정도까지 상승하는 것도 있다 (Fig. 1)⁽¹⁾.

급성기단백의 혈중농도를 현저히 변화시키는 경우에는 감염, 외상, 수술, 화상, 조직 경색, 여러 면역학적 혹은 crystal에 의한 염증 및 진행된 암 등이 있다. 중등도의 변화는 심한 운동, 일사병 및 분만 등에서 발생할 수 있다. 적은 정도의 변화는 정신적 스트레스 후에나 여러 정신질환에서 관찰된다^(1, 12). 비록 대부분의 경우 여러 급성기단백이 함께 증가하기는 하지만, 같은 질환이 있는 모든 환자에서 항상 같이

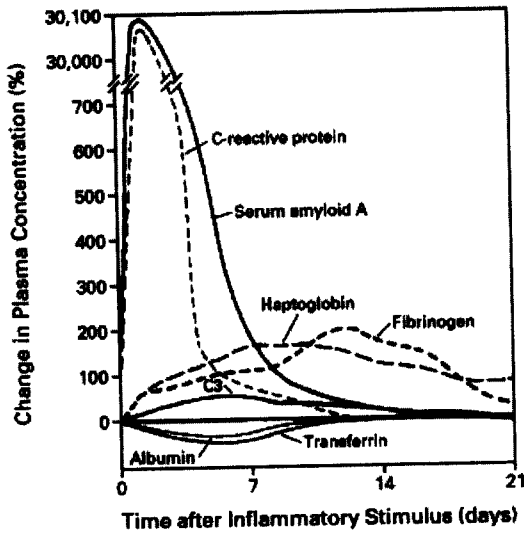


Fig. 1. Change in plasma concentrations of some acute-phase proteins after a moderate inflammatory stimulus¹¹⁾.

증가하는 것은 아니다. 즉 급성기단백의 농도 사이에 차이는 흔히 관찰되며, 심지어 발열이 있는 환자에서 CRP 농도가 정상일 수도 있다¹¹⁾.

1. CRP

CRP는 급성기 반응의 대표적인 지표일 뿐만 아니라, 많은 역할을 담당하고 있다. CRP는 선천 (innate) 면역체계의 하나로 CRP는 5개의 동일한 subunit가 pentamer를 형성하고 있다¹³⁾. 세포막의 phospholipid에 결합하는 능력이 있어, 외부 병원체 뿐 아니라 손상된 세포의 phospholipid 성분에 결합한 후 보체계를 활성화하고, 이들을 식세포에 연결시키는 것이 주 기능이다. 이러한 작용으로 보아 CRP는 체액성과 세포성 작용기전을 통하여 목적인 세포를 제거하는 역할을 하는 것으로 추측되고 있다¹⁴⁾. CRP의 다른 작용은 단핵세포에서 염증성 cytokine과 tissue factor를 분비증가 시키는 것이다^{15, 16)}. 하지만 CRP를 과다 생산하는 transgenic mice에서 보면 CRP의 전체적인 효과는 항염증적이다^{17, 18)}. 이러한 CRP의 효과는 L-selectin의 세포표면의 발현을 줄임으로써 중성구가 내피세포에 부착되는 것을 방지하거나¹⁹⁾, 중성구에 의한 superoxide의 생성을 억제하는 것, 그리고 단핵세포에 의한 interleukin-1 수용체 길항물질의 생성의

증가하는 능력 등에 의해 설명될 수 있다고 하겠다¹¹⁾.

2. 혈청 amyloid A

인체에서 다른 주요 급성기단백인 혈청 amyloid A는 잘 알려져 있지 않다. 혈청 amyloid A는 생성 후에 고비중지단백에 빠르게 반응하는 apolipoprotein 계열의 물질로 구성되어 있고, 염증상태 동안 콜레스테롤 대사에 영향을 미친다^{20, 21)}. 또한 혈청 amyloid A는 대식세포와 임파구의 부착과 chemotaxis를 유발하며, 저밀도지단백의 산화의 증가를 통해서 동맥경화증의 발병에 기여하는 것으로 알려져 있다²²⁾. 2차성 amyloidosis는 만성염증질환이 있는 환자에서 혈청 amyloid A 농도가 지속적으로 높으면서 나타난 후유증으로 생각되고 있다¹¹⁾. 또한 혈청 amyloid A의 전구물질인 amyloid P component는 Alzheimer병의 발생원인에 관련된 것으로 알려지고 있다²³⁾. CRP와 serum amyloid A의 전구물질들은 비슷한 모양으로 서로 밀접하게 연결되어 있다¹³⁾.

3. 보체단백

보체단백은 염증을 시작하거나 지속시키는데 관여하는 대표적인 급성기단백이다. Classic pathway의 보체 구성요소들은 대부분 급성기단백으로 면역반응에서 중심적으로 염증을 유발하는 역할을 수행하는데, 여기에는 최근 발견된 보체요소인 mannose-binding lectin도 포함된다. 보체활성화는 중성구나 대식세포 등의 chemotaxis, 염증부위에서의 혈장단백 삼출과 감염균이나 손상된 세포의 opsonization 등을 유발한다^{11, 24)}.

4. 응고 및 섬유소용해 단백질

조직손상에 대한 숙주의 반응에서 혈액응고와 섬유소용해의 중요성은 잘 알려져 있다. 특히 섬유소원은 급성기 단백질로 조직복구에 중요한 과정인 내피세포 부착, 보급 (spreading) 및 증식을 일으키며, 또한 혈액응고 과정과 혈소판 응집에 중요한 역할을 하며 혈장의 점성도를 결정짓는 인자이다²⁵⁾. 혈관내응고증의 지표인 D-dimer와 CRP의 상관관계도 보고되어 있다²⁶⁾.

5. Protease inhibitor

α_1 -antitrypsin, α_1 -antichymotrypsin, 및 pan-

creatic secretory trypsin inhibitor 등은 모두 활성화된 대식세포나 중성구가 침윤하여 분비하는 protease를 중화하는 작용을 하며 따라서 항염증작용을 나타낸다²⁴⁾. 각각의 inhibitor들은 여러 protease에 대해 각기 다른 특이성을 나타낸다. 또한 α_1 -antichymotrypsin은 superoxide anion의 생성도 방해한다²⁷⁾.

6. 급속결합단백

Haptoglobin, hemopexin 및 ceruloplasmin 등이 여기에 속하며, 급성기반응에서 이들이 증가되는 주목적은 철분의 손실을 예방하기 위한 것이다²⁴⁾. 철분은 미생물의 성장과 번식에 필요하므로, 급성기반응에서 사용할 수 있는 철의 양을 줄이는 것은 특히 중요하다. 또한 이 단백질의 많은 종류가 oxygen free radical을 제거하는 항산화작용을 한다. Haptoglobin은 혈관형성을 자극하여 상처치유를 돕는다²⁸⁾.

7. Other proteins

Granulocyte colony-stimulating factor는 골수에서 과립구 전구물질의 수를 늘리거나 성숙한 과립구를 활성화시켜 염증반응을 증가시킨다¹¹⁾.

8. 음성 급성기단백

음성 급성기단백이 감소되는 기능적 의미는 확실치는 않으나 숙주의 방어를 위해 급한 단백질을 우선 만들고, 필요하지 않은 단백질은 덜 만드는 것으로 추측된다¹¹⁾. 하지만 음성 급성기단백의 일종인 transthyretin은 단핵세포나 내피세포에 의한 interleukin-1 생성을 억제하기 때문에, 이의 감소는 그 자체가 염증을 진행시키게 된다²⁹⁾. 알부민은 여러 약물이 결합하는 가장 중요한 단백질로 저알부민혈증으로 약물의 유리형의 비율이 늘어나 약의 부작용의 빈도가 증가될 수 있으므로 주의해야 한다.

염증성 Cytokines에 의한 신체의 반응 및 그 역할

1. 신경내분비 변화

발열은 급성기반응에서 가장 특징적인 신경내분비 변화이다. 비록 다양한 cytokine이 관여되지만, 발열이 일어나는 마지막 단계에는 뇌간 (brain stem)에서 생성되는 interleukin-6가 필요하다³⁰⁾. 하지만 cyto-

kine만이 발열을 유발하는 것은 아니다. 한 연구에서 subdiaphragmatic vagotomy를 시행한 쥐에서 lipopolysaccharide를 복강내로 주사해도 열이 없었던 것은 발열반응이 신경으로도 전달되는 것을 의미한다고 하였다³¹⁾. 발열은 면역력을 증가시키고 세포막을 안정시킨다³²⁾.

염증에 동반되는 식욕부진, 졸림 (somnolence) 및 기면 (lethargy) 등의 행동의 변화 역시 cytokines에 의해 유발된다. 염증과 관련된 졸림 (somnolence)은 에너지 요구량을 감소시킬 수 있다. 식욕부진은 여러 cytokine에 의해 GI motility가 감소되고, 위산분비가 변화되며, 음식에 대한 거부감을 일으키기 때문으로 생각되고 있다³³⁾. 식욕부진에도 발열과 마찬가지로 신경기전이 관여되어 있다. Interleukin-1 β 와 lipopolysaccharide를 복강내 주사한 이후에 식욕부진이 유발되려면 미주신경계통의 작용이 필요하다. Sarraf 등³⁴⁾은 cytokines에 의해 지방세포에서 leptin의 분비가 증가되는데 이것도 식욕부진에 작용할 것으로 보고하였으나, Don 등³⁵⁾은 만성투식 환자에서 오히려 leptin 농도가 감소된다고 하였다.

발열 이외의 다른 신경내분비 변화는 cytokines, hypothalamic-pituitary-adrenal axis 및 신경내분비계통의 다른 변화들이 복잡하게 얽혀있다³⁶⁾. 예를 들어 염증관련 cytokines들은 corticotropin-releasing hormone을 자극하고, 이로 인해 corticotropin과 cortisol 생산이 증가되며, 혹은 부신을 직접 자극하기도 한다. Glucocorticoids는 심한 질환 동안에 혈액학적 안정성을 유지하는데 주 역할을 하며, 여러 가지 나쁜 자극에 대한 면역 및 염증반응을 조절한다. Interleukin-6에 의해 arginine vasopressin의 생성이 증가되어 저나트륨혈증을 일으킨다.

Interleukin-1 β 나 tumor necrosis factor- α 는 간세포에서의 성장호르몬 수용체의 발현을 감소시켜, 성장호르몬의 반응성을 떨어뜨리고 insulin-like growth factor I의 혈장농도를 낮춘다³⁷⁾. Interleukin-6를 과다 생산하는 transgenic mice는 일반 생쥐에 비해 insulin-like growth factor I의 혈중농도가 낮고, 체격이 작다. 이러한 사실로 보아 만성염증질환이 있는 소아에서 성장장애는 부분적으로나마 염증성 cytokine의 증가 때문이라고 하겠다³⁸⁾.

2. 대사의 변화

근육에서는 이화작용이 촉진되고, 골다공증도 심해지며, 지방조직에서는 지방분해가 증가되며, 이로 인해 증가된 성분들은 숙주방어에 관여하는 세포에 영양분으로 공급되거나, 재생되는 세포의 성분으로 사용되는 것으로 생각된다^{11, 33)}. 지방세포에서는 lipoprotein lipase 활성도가 감소되며 이로 인해 증가된 혈중 지단백은 lipopolysaccharide에 결합하여 그 독성을 감소시킴으로써 미생물에 대한 방어에 관여한다³⁹⁾.

하지만 진행된 암, 후천성면역결핍증이나 지속적 투석과 같이 오랜 자극으로 인해 급성기반응이 지속되면, 이러한 대사장애가 계속되어 골격근 및 지방 감소로 궁극적으로는 cachexia에 이른다⁴⁰⁾. 여기에는 interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor- α 및 interferon- γ 등이 모두 관여된다^{39, 41)}. 급성으로 심한 경우는 패혈성 쇼크에서처럼 급성기반응과 관련된 cytokine에 의한 변화가 치명적일 수 있다⁴²⁾.

3. 간에서의 변화

염증성 cytokine들은 inducible nitric oxide synthase, manganese superoxide dismutase, microsomal heme oxygenase 및 tissue inhibitor of metalloproteinase-1 등의 간세포내 효소들을 변화시킨다¹¹⁾. Heme oxygenase나 manganese superoxide dismutase의 생성증가는 산화물질에 의한 조직손상을 줄이고, tissue inhibitor of metalloproteinase-1은 metalloproteinase의 파괴적인 작용을 중화한다.

Interleukin-6는 금속결합단백인 metallothionein의 생성을 증가시켜 아연의 결합을 증가시키고, 혈중 아연부족상태를 유발한다.

4. 혈액학적 변화

염증성 cytokine이 erythropoietin에 대한 적혈구 전구체의 반응감소^{43, 44)}, erythropoietin의 생산감소⁴⁵⁾ 및 대식세포로부터의 철분의 동원 감소⁴⁶⁾ 등을 유발하여 만성질환에서의 빈혈의 발생에 역할을 하는 것으로 생각되고 있다. 철분의 동원감소는 감소는 주로 interleukin-4과 interleukin-13의 자극으로 인해 증가된 apoferritin에 의해 대식세포 내에서 철분이 격리(sequestration) 되면서 생긴다⁴⁶⁾. 염증 환자에서의 혈소판증가증은 interleukin-6에 의해 생긴다⁴⁷⁾.

급성기반응의 혈중지표와 임상적 유용성

비록 각 질환에 대해 특이적이지는 않지만, 급성기 단백을 측정하는 것은 염증과정의 존재와 정도를 반영한다는 점에서 임상적으로 중요하다. 즉 CRP의 측정은 비감염성 질환으로부터 감염성질환을 감별하는데 쓰이고, 감염성질환에서 치료의 필요성이나 치료효과 등을 평가하는 데에 유용하다. 또한 류마치성관절염이나 관상동맥질환 같은 일부 질환에서는 예후를 판단하는데도 도움이 된다^{48, 49)}.

CRP는 조직손상, 염증 및 감염 등의 자극에 대해 cytokine이 증가되고 나서 급속하게 (6시간 이내), 현저한 증가 (~1,000배)를 나타내는 가장 대표적인 급성반응단백이다⁵⁰⁾. 더구나 혈장반감기 (19시간)나 fractional excretion rate가 감염, 염증 및 중양 환자에서 정상인과 차이가 없다. 이러한 사실들이 CRP가 전체 염증활성도, 즉 cytokine 자극 정도를 반영하는 “precise objective index”로 가장 널리 이용되는 이유이다⁵⁰⁾.

일반적으로 적혈구침강속도 (erythrocyte sedimentation rate, 이하 ESR로 줄임)도 급성기반응의 지표로 많이 사용되고 있다. ESR은 대부분 섬유소원 농도에 따라 결정된다. 검사로서의 ESR은 우선 친숙하고, 단순하며 과거 70년 동안의 자료가 있다는 장점이 있다. 그럼에도 불구하고 CRP는 ESR에 비해 여러 가지 장점이 있다. ESR은 혈청급성기단백의 간접적인 지표로 적혈구의 크기, 모양 및 수뿐만 아니라 면역글로불린과 같은 다른 혈장물질에 의해서도 크게 영향을 받는다. 따라서 결과가 부정확하며, 때로는 오해를 일으킬 수도 있다. 비록 ESR이 1920년도부터 시작된 이후 큰 발전이 있었지만, 이제는 섬유소원을 직접 셀 수 있기 때문에 이러한 간접적인 방법은 더 이상 필요하지 않다. 환자의 상태가 변함에 따라 CRP는 빨리 변하는 반면, ESR은 상대적으로 천천히 변화한다. ESR은 나이에 따라 증가하나, CRP는 그렇지 않다. CRP의 변화범위는 ESR에 비해 넓으며, 이것은 변화가 눈에 띄게 나타난다는 점에서 임상적으로 장점이 될 수 있다¹¹⁾. 예외적으로 전신성홍반성낭창에서만은 CRP 농도가 염증의 범위나 정도와 비례하지 않는다. 하지만 박테리아 감염 때에는 현저한 증가를 나타낸다⁵¹⁾. 하지만 급성낭창성 serositis⁵²⁾나 만성 syno-

vitis⁵³⁾에서도 CRP가 높을 수 있기 때문에 해석에 주의해야 한다.

Young 등⁵⁴⁾은 다음의 6가지 상황에서 CRP의 측정이 유용하다고 하였다: ① 박테리아 감염에서 항생제에 대한 반응을 관찰할 때, ② 양막이 미리 터진 상태에서 임신부의 자궁내 감염상태를 알기 위해서, ③ 전신성홍반성낭창이나 궤양성대장염 환자에서 질병의 활성상태와 감염을 감별하기 위해서, ④ 류마치성관절염에서 질병활성도나 치료에 대한 반응을 알기 위해서, ⑤ 수술 후 환자에서 염증성 합병증을 조기 발견하기 위해서, 및 ⑥ 골수이식 환자에서 감염과 이식편대숙주반응을 감별하기 위한 목적 등이다. 하지만 CRP로는 특이한 감염질환을 진단할 수는 없고, 또한 박테리아에 의한 감염과 바이러스에 의한 감염을 감별할 수는 없다.

대부분의 정상인은 CRP 농도가 2 mg/L 이하이지만, 일부는 10 mg/L까지도 올라간다. 후자는 gingivitis나 trivial injury 같은 경미한 염증반응에 의해 생길 수 있으며 이 정도의 수치는 임상적으로 중요하지 않은 것으로 생각될 수 있다. 100 mg/L 이상인 환자의 80-85%는 박테리아에 의한 감염으로 생각된다¹⁰⁾. McIntyre 등⁵⁵⁾은 확실한 염증 (대부분은 감염)이 있는 투석 환자 24명 중 22명 (92%)에서 CRP 농도가 50 mg/L 이상이라고 하였다. Osteoarthritis 환자, 특히 progressive joint damage가 있는 환자에서 10 mg/L 이하이지만 정상인보다는 높은 농도가 관찰되는데, 이는 이 질환에도 염증이 관련되어 있음을 의미한다⁵⁶⁾. CRP는 검사실마다 mg/L와 mg/dL의 2가지로 보고되므로 각 병원에서는 어떻게 보고되는지 잘 알아둘 필요가 있다.

최근에는 기존의 CRP 측정방법에 비해 더욱 예민한 고민감도 CRP (high-sensitivity CRP) 방법이 사용되고 있다⁵⁷⁾. 정상인에서 high-sensitivity CRP를 high sensitivity ELISA, nephelometric, and turbidometric methods 등의 방법으로 측정한 자료에 따르면 중앙값이 0.58에서 1.13 mg/L 사이였다⁵⁸⁾. 한국인 1,399명을 대상으로 하여 high-sensitivity CRP를 측정한 보고에 따르면 중앙값은 0.64 mg/L, 75 percentile과 95 percentile은 각각 1.23과 4.01 mg/L였다. 혈액투석 환자 62명에서의 중앙값은 2.3 mg/L으로 정상인에 비해 훨씬 높았으며, 75 percentile과 95 percentile은 각각 6.1과 38.4 mg/L였다⁵⁹⁾.

혈청 amyloid A는 대개 CRP와 비례하며, 혈청 amyloid A가 더 예민한 지표라는 보고도 있다²¹⁾. 하지만 혈청 amyloid A는 표준화되어 있지 않아 임상적으로는 별로 사용되지 않는다.

염증성질환이 있는 환자에서 cytokine (혹은 그 수용체)의 혈중농도도 연구되었으나, 일반적으로 반감기가 짧고, 방해하는 인자가 있어 측정이 어렵다^{60, 61)}. 혈장 interleukin-6 농도는 염증성질환이 있는 환자에서 상승되거나 빠른 변화를 나타낸다는 것을 제외하고는 CRP 측정보다 나은 점은 없다⁶²⁾.

다른 질환에서 다른 양상의 cytokine 반응이 나타나는 점으로 보아 cytokine 측정은 앞으로 진단적인 가치를 가질 수 있을 것으로도 생각된다^{63, 64)}. 하지만 현재로서는 비싸고 표준화되어 있지 않아 임상에서 cytokine이나 그 수용체를 측정하지는 않는다.

염증과 동맥경화증과의 관계

1978년 Joris 등⁶⁵⁾이 동맥경화증의 발생에 염증반응이 관여되어 있다고 보고한 이후 다수의 연구들이 CRP 상승과 동맥경화증과의 관련성을 보고하였다. 1990년에는 Berk 등⁶⁶⁾이 불안정형 협심증에서 CRP 상승을 보고하였고, CRP 농도는 coronary, peripheral, and extracranial brain arteries에서의 동맥경화증의 정도와도 관련이 있었다⁶⁷⁾. CRP 농도의 상승은 안정형⁶⁸⁾ 및 불안정형 협심증⁶⁹⁾에서 나중의 급성심근경색증의 발생이나 사망과 유의한 연관이 있었다. 건강해 보이는 성인을 대상으로 한 전향성 연구에서도 이러한 사실이 입증되었다^{49, 70, 71)}. U.S. Physicians' Health Study에서 Ridker 등 (NEJM 1997)은 CRP 농도가 맨위 1/4 (highest quartile)인 성인이 맨 아래 1/4보다 심근경색증이 생길 확률이 3배, 뇌졸중이 생길 확률이 2배 정도 높다고 하였다⁴⁹⁾. 많은 연구에서 CRP는 나이, 흡연, 섬유소원 및 지질 등의 다른 알려진 위험인자들과 관련이 있는 것으로 나타났다⁷²⁾. 하지만 CRP는 이러한 confounding factor들로 보정한 이후에도 심혈관질환의 독립적이며 강력한 예측인자였다. 또한 CRP는 지질에 속하는 여러 인자들보다 더 강력한 예측인자로 밝혀졌다^{73, 74)}.

염증과 신동맥과의 관련성에 대해 Park 등⁷⁵⁾은 혈장 섬유소원농도가 동맥경화성 신동맥협착증의 독립적 위험인자라고 하였다. 염증과 혈관폐쇄 (vascular

access)과의 관련성에 대해 Song 등⁷⁶⁾은 혈장 섬유소 원동도가 혈관벽 근 실패의 독립적 위험인자라고 하였다. 이 연구들에서 혈청 알부민 농도는 차이를 나타내었으나, CRP는 측정되지 않았다.

1993년도 Nature에 동맥경화증에 대한 “Response-to-injury hypothesis”를 발표하였던 Ross⁷⁷⁾는 1999년도 NEJM에 발표한 review article에서 동맥경화증의 초기부터의 전 발생과정이 염증반응과 밀접하게 관련되어 있다고 하고 동맥경화증을 염증질환이라고 하였다 (Fig. 2)⁷⁸⁾. 또한 그는 동맥경화증 발병과정에서의 세포간의 작용은 간경화증, 류마치성 관절염, 사구체경화증, 폐섬유증 및 만성폐장염 등 다른 만성염증성-섬유증성 질환에서와 근본적으로는 다르지 않다고 하였다 (Table 3). 과립구는 동맥경화증이나 다른 질환에서는 드물고 류마치성관절염과 폐섬유증에서만 관찰된다. 하지만 류마치성관절염의 경우 초기반응이 과립구로부터 시작하기는 하지만, 이들은 주로 관절강내에서만 발견된다. 활막에는 대식세포와 임파구가 주로 작용하여, 연골이나 뼈에 미란을 일으키고, 이것은 결국 섬유조직 (pannus)으로 대체된다. 폐섬유증의 경우도 초기에 과립구가 폐포강내에 나타나

기는 하지만 궁극적으로 섬유화가 발생하는 폐실질에서는 대식세포와 임파구의 침윤이 있다. 따라서 동맥경화증과 다른 염증반응들은 같은 진행방식이라고 할 수 있다⁷⁸⁾.

또한 염증은 혈장 단백질이나 지질을 동맥경화증이 잘 생기는 쪽으로 변화시킨다. 섬유소원은 급성반응물질이면서 동맥경화증의 위험인자이기도 하다. 다른 급성반응물질인 혈청 amyloid A와 ceruloplasmin은 고비중지단백 (high density lipoprotein)을 변화시켜, 저비중지단백 (low density lipoprotein)의 산화과정을 예방하는 작용을 방해한다⁷⁹⁾. Ceruloplasmin은 저비중지단백을 직접적으로 산화시켜 동맥경화증의 발생을 증가시킨다⁸⁰⁾.

또한 CRP 자체가 여러 기전을 통해 동맥경화증과 그 합병증의 발생에 직접적으로 관여하리라는 증거들이 있다⁸¹⁾. 첫째로, CRP가 손상된 세포에 결합하여 보체계를 활성화 시켜 조직손상을 일으킨다⁸²⁾. Torzewski 등⁸³⁾은 내피세포 아래에 있는 거품세포들이 CRP에 대한 염색에 양성을 나타내고, intima의 deep fibroelastic와 fibromuscular layers에도 activated complement components와 함께 CRP의 광범위한

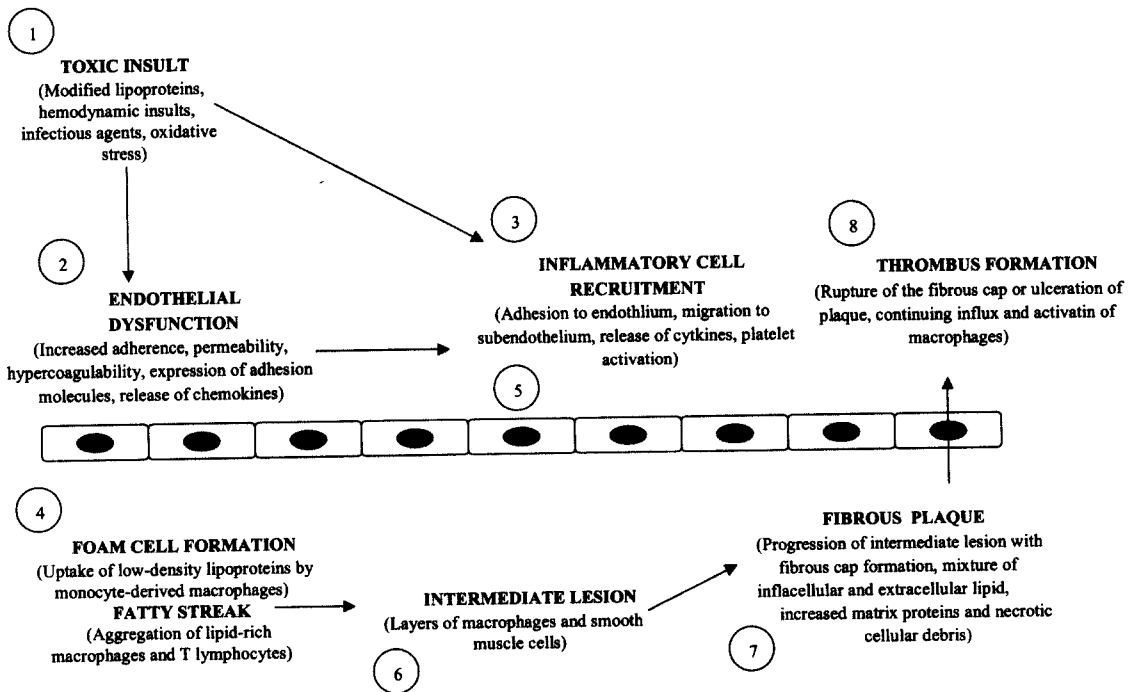


Fig. 2. Development of atherosclerotic lesions according to “Response-to-injury” hypothesis^{78, 81)}.

Table 3. Characteristics of Atherosclerosis and Other Chronic Inflammatory Diseases

Disease	Monocytes & Macrophages	Lymphocytes	Granulocytes	Connective-tissue cells	Extracellular matrix	PATHOGENETIC MECHANISMS
Atherosclerosis	+	+	-	Smooth-muscle cells	Collagen I, II, IV elastin, fibronectin, proteoglycan	Endothelial-cell injury and dysfunction; fibrous cap; new matrix formation and degradation; necrotic core
Cirrhosis	+	+	-	Fibroblasts, Ito cells	Collagen I, III	Parenchymal-cell injury; new matrix and scarring replacing necrotic parenchyma
Rheumatoid arthritis	+	+	+/-	Synovial fibroblasts	Collagen I, III, fibronectin, proteoglycan	Synovial-cell injury; erosion of cartilage; new matrix scarring (pannus)
Glomerulosclerosis	+	+	-	Mesangial cells	Collagen I, IV, fibronectin	Epithelial- and endothelial-cell injury and dysfunction; decrease in glomerular filtration; new matrix formation
Pulmonary fibrosis	+	+	+/-	Smooth-muscle cells, fibroblasts	Collagen III, IV, fibronectin	Inflammatory exudate in alveoli and bronchi, organized by extensive matrix deposition and scarring
Chronic pancreatitis	+	+	-	Fibroblasts	Collagen, fibronectin, proteoglycan	Epithelial injury; periductal - inflammation; interstitial fat necrosis; new matrix formation

Source : adapted from Ross⁸⁰⁾

침착이 관찰되었다고 보고하였다. CRP는 activated complement components와 같이 infarcted myocardium에서 침착된 것이 발견된다⁸⁴⁾. 둘째로, CRP는 저비중지단백과 초저비중지단백에 결합한다⁸⁵⁾. Bhakdi 등⁸⁶⁾은 CRP가 분해된 LDL particles에 결합하여 인체 동맥경화증의 초기 lesion에서 관찰된다고 보고하였다. 셋째로, CRP는 monocytes에 의한 tissue factor 생산을 강력하게 자극하며¹⁶⁾, 이러한 효과는 다른 염증매개체의 존재 하에서 더욱 심해진다⁸⁷⁾.

여러 연구들이 동맥경화증과 최소한 2종류의 감염균 (herpesviruses & *C. pneumoniae*)이 관련이 있다고 보고하였다⁸⁸⁻⁹⁰⁾. 이 감염균들은 부검을 통하여 관상동맥이나 다른 기관의 동맥경화성 병변에서 발견되었다^{89, 90)}. 이 감염균들에 대한 항체가 증가된 것은 심근경색증에서 예후를 예측할 수 있는 지표라고 보고되었다^{91, 92)}. 그럼에도 불구하고 이 감염균들이 동맥경화증을 일으킨다는 직접적인 증거는 없다^{88, 93, 94)}. 이 감염균들이 많은 조직과 장기에서 발견되기는 하지만, 이 감염균을 동물에서 주사해서 동맥경화증이 유발되지 않는다는 사실은 위험인자로서의 가능성을 떨어뜨린다. 하지만 일부 환자에서 다른 요인들과 함께 동맥

경화증을 유발할 가능성은 있다^{88, 95)}.

말기신부전에서 CRP 증가의 중요성

1988년 Sethi 등⁹⁶⁾이 혈액투석 환자의 35%에서 CRP가 상승되었음을 처음으로 보고한 이후 많은 연구들이 투석 환자에서 염증의 빈도가 높은 것을 보고하였다 (Table 4). 그 빈도는 투석 방법, 측정방법 및 cut-off level에 따라 다르며, 12%에서 65%까지 보고되었다.

투석 환자에서 염증과 전체적인 사망률의 관계를 연구는 6편으로 이들 중 Noh 등¹⁰⁰⁾의 연구만이 복막 투석 환자에서 시행되었고 다른 연구들은 혈액투석 환자를 대상으로 하였다 (Table 5). 이들 중 4편에서 CRP, 한 연구에서 interleukin-6, 다른 한 연구에서는 혈청 알부민이 전체적인 사망률을 가장 잘 예측한다고 하였다.

염증과 심혈관질환 사망률의 관계를 연구한 4편의 논문 (Table 5) 중 Zimmermann 등¹⁰²⁾과 Yeun 등¹⁰⁶⁾은 CRP와 나이가 심혈관질환 사망률을 예측하는데 가장 중요한 인자라고 하였다. Koda 등¹⁰⁷⁾과 Ohasi

Table 4. A Chronological Summary of Clinical Studies that Assessed Elevated C-reactive Protein Prevalence in ESRD Patients

Author	Year	Study group	Method	Sensitivity (normal range)	Patients with high CRP
Sethi et al ^[96]	1988	99 (HD)	End-point immunonephelometry	5 mg/L (<10 mg/L)	35 (HD)
Docci et al ^[97]	1990	30 (Control) 30 (CRF) 69 (HD)	Nephelometric immunoassay	2.7 mg/L (<5 mg/L)	40.6 (HD)
McIntyre et al ^[98]	1997	98 (HD) 68 (PD)	Immunoturbidimetry	ND (<10 mg/L)	53 (HD) 25 (PD)
Quereshi et al ^[99]	1998	44 (Control) 128 (HD)	Immunonephelometry	ND (10 mg/L)	53 (HD)
Owen & Lowrie ^[99]	1998	988 (HD)	Rate nephelometry	ND (<8 mg/L)	35 (HD)
Noh et al ^[100]	1998	105 (PD)	End point nephelometry	ND (8 mg/L)	12 (PD)
CREED ^[101]	1998	112 (HD)	ND	ND (0-5 mg/L)	65 (HD)
Zimmermann et al ^[102]	1999	160 (Control) 280 (HD)	Nephelometric immunoassay	ND (<8 mg/L)	46 (HD) 25 (PD)
Iseki et al ^[103]	1999	163 (HD)	Turbimetric immunoassay	ND (<6 mg/L)	21 (HD)
Panichi et al ^[104]	2000	201 (HD)	Laser nephelometry	1 mg/L (0.1-4.0 mg/L)	47 (HD)

Abbreviations : ND, no data; CRF, predialysis chronic renal failure patients; HD, chronic hemodialysis patients; PD, peritoneal dialysis patients

Source : adapted from Arici M & Walls J^[61]

Table 5. Summary of Studies Evaluating Markers of Inflammation as Predictors of Overall and Cardiovascular Mortality in Dialysis Patients

Study	Year	n	Modality	F/U (Y)	Independent predictors of mortality
Overall mortality					
Bergstrom et al ^[2]	1995	128	HD	4	CRP
Noh et al ^[100]	1998	106	PD	2	Cardiovascular disease>CRP>hematocrit
Bologa et al ^[105]	1998	90	HD	2.5	Interleukin-6>age>albumin>body mass index
Owen & Lowrie ^[99]	1998	1,054	HD	0.5	Albumin>creatinine>total lymphocyte count
Iseki et al ^[103]	1999	163	HD	7	CRP (not analyzed for other factors)
Yeun et al ^[106]	2000	91	HD	2.8	CRP>age
Cardiovascular mortality					
Zimmerman et al ^[102]	1999	280	HD	2	Age>CRP>body mass index>diabetes>albumin
Koda et al ^[107]	1999	390	HD	2.3	Lipoprotein (a), age, diabetes
Ohashi et al ^[108]	1999	268	HD	5	Lipoprotein (a)
Yeun et al ^[102]	2000	91	HD	2.8	CRP>age

Source : adapted from Yeun & Kaysen^[10]

등^[108]은 lipoprotein (a)가 심혈관질환 사망률을 예측하는 주요인자라고 하였다. Koda 등^[107]은 CRP를 측정하였으나 다변수 분석에서는 제외하였다. 하지만 lipoprotein (a)과 CRP의 상관관계는 이 연구를 비롯한 다른 연구에서도 보고된 바 있다^[109].

73명의 혈액투석환자에서 입원율에 영향을 미치는 요인을 분석한 Ikizler 등^[111]은 CRP와 bio-electrical impedance analysis를 이용하여 측정한 lean body mass가 입원율에 독립적으로 영향을 미치는 인자라

고 하였다.

말기신부전 환자에서 CRP 증가의 원인

투석 환자에서 염증의 원인은 크게 투석과 관련된 원인과 투석과 무관한 원인으로 나눌 수 있으며, 혈액 투석에서는 투석액의 불순물, 투석막의 생체부적합성 (bio-incompatibility), 혈관접근 (vascular access)과 관련된 subclinical infection이나 microbial coloniza-

tion 및 인조혈관의 생체부적합성 등이, 복막투석에서는 투석액의 생체부적합성, 복막카테터와 관련된 sub-clinical infection이나 microbial colonization 등이 원인일 것으로 추정된다. 혈액투석과 복막투석에 공통된 요인으로는 요독증 그 자체, oxidative stress의 증가, Chlamydia 등의 전신감염 및 동맥경화증 등이 원인으로 생각되고 있다^{81, 112)}.

1. 혈액투석막 및 투석액

혈액투석 동안의 혈액의 체외순환도 염증반응을 일으키는 것으로 생각된다. 혈액 중의 mononuclear cells이 투석막에 닿거나¹¹³⁾ 혹은 혈액이 투석막의 lipopolysaccharide에 닿는 것이 염증반응을 일으켜 cytokine 농도를 증가시킬 수 있는 것으로 생각된다¹¹⁴⁾. 투석막 혹은 투석액에 따른 염증지표의 변화는 Table 6에 요약되어 있다. Honkanen 등¹¹⁵⁾은 생체부적합 투석막인 cuprophane이나 생체적합 투석막인 cellulose acetate 및 polymethylmetachrylate 등의 3종류 투석막 모두에서 IL-6와 CRP가 증가되었다고 보고하였다. 투석 후 24시간의 CRP 농도를 측정한 crossover 연구에 따르면 상대적으로 생체적합적인 polysulfon 투석막에 비해, 생체비적합적인 cuprammonium 투석막에서 투석 후에 CRP가 유의하게 증가되었다¹¹⁷⁾. 그들은 또한 cuprammonium membrane과 함께 endotoxin filter를 사용한 투석을 시행한 경우에도 polysulfon 투석막에 비해 IL-6와 CRP가 높다고 보고하여, 투석액보다는 투석막의 종류가 혈액 투석 중의 급성반응과 관련이 있다고 하였다. 최근 Memoli 등¹¹⁸⁾은 여러 투석막의 비교연구를 통하여 synthetically modified cellulosic membrane이나

cellulose diacetate membrane을 사용한 경우가 cuprophane을 사용한 경우에 비해 혈청 CRP 농도가 낮으며, 알부민농도는 높았다고 보고하였다.

2. 투석액

투석에 사용되는 수질도 염증반응에 영향을 미치는 것으로 생각된다¹¹⁹⁾. 투석막을 통한 lipopolysaccharide의 back-leakage나 “less-than-sterile” 투석액의 사용이 투석과 관련된 염증을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다¹²⁰⁾. 투석액을 filter하여 endotoxin이 없는 투석액으로 투석을 하면 cytokine 농도를 낮춘다는 보고가 있으며¹²¹⁾, 이러한 것은 고투과성 막을 사용할 때 더 중요한 것으로 생각된다¹²²⁾. 하지만 Panichi 등¹⁰⁴⁾은 201명의 투석 환자를 대상으로 연구한 결과 주입액 용량이 적은 hemodiafiltration 방법에서 다른 방법의 투석에 비해 CRP와 IL-6가 유의하게 높음을 보고하면서, 고투과성 투석막이나 주입액 용량이 적은 hemodiafiltration에서의 박테리아와 관련된 불순물의 혈액으로의 역류 (backfiltration)가 만성적인 염증상태를 유발한다고 하였다.

3. 혈관접근의 방식

Kaysen 등¹²³⁾은 혈액투석 환자의 반정도가 CRP가 정상범위이므로 투석액이나 투석막의 문제라기 보다는 환자 특이적인 과정이 원인일 것이라고 하였다. 그들은 동정맥루나 인조혈관을 가진 환자보다 경피적 혈관카테터를 가진 환자에서 혈청 알부민 농도가 더 낮았다고 하였다³⁾.

Table 6. Dialysis Membrane, Dialysate and Acute Phase Response

Author	Year	Marker	Results
Honkanen et al ¹¹⁵⁾	1991	SAA, IL-1 β	Increased in all Cuprophane (E2), Cellulose acetate (CA130), and Polymethylmetachrylate (B2-1.0H)
Herbelin et al ¹¹⁶⁾	1991	IL-6	Cellulose=PAN
Schouten et al ¹¹⁷⁾	2000	CRP, IL-6	Cuprammonium (AM-UP-75) with or without endotoxin filter > Polysulfon (F 60 S)
Panichi et al ¹⁰⁵⁾	2000	CRP, IL-6	Hemodiafiltration with low infusion volume or High-flux membrane > Hemodiafiltration with high infusion volume
Memoli et al ¹¹⁸⁾	2002	CRP, Albumin IL-6	Cuprophane > Cellulose diacetate membrane (DN1813-15), Synthetically modified cellulosic membrane (NC 1485)

4. 복막투석액 및 복막카테터

Haubitz 등¹²⁴⁾과 McIntyre 등⁵⁶⁾은 복막투석 환자 에 비해 혈액투석 환자에서의 CRP 농도가 더 높았다고 보고하였으나, Kaysen¹²³⁾은 구체적인 자료의 제시 없이 혈액투석 환자에서 보다 복막투석 환자에서 더 높다고 하였다 (Table 7). 복막투석 환자에서 CRP 증가의 원인에 대해 복막투석액의 생체부적합성 때문 일 것으로 생각되나^{125, 126)}, 복막투석액에서 발견되는 가소제 (plasticizer)¹²⁷⁾나 복막카테터에 대한 생체부적합성¹¹²⁾도 복막투석 환자에서 염증의 한 원인으로 추측되고 있다.

5. 요독증

초기에는 투석 전 만성신부전 환자에서는 증가하지 않고 혈액투석 후에 증가한다고 하였으나⁹⁷⁾, 이후의 연구들에서는 투석전 만성신부전 환자에서도 CRP나 염증성 cytokine들이 유의하게 증가되는 것으로 보고되었다^{116, 124, 128, 129)} (Table 7). 이것은 요독증 그 자체가 염증상태를 유발할 수 있음을 시사한다 하겠다. 요독증에서의 염증의 원인으로는 요독성 독소, 단백질 성상의 변화 및 산화성 스트레스의 증가 등을 들 수 있다^{81, 112)}.

6. 감염

감염은 투석 환자에서 흔한 합병증 중의 하나로, 명백한 감염의 소견이 없는 경우가 있다. Graft에 염

증이 생긴 경우는 옹고된 경우와 마찬가지로 명백한 감염의 소견이 나타나지 않지만 CRP의 원인이 될 수 있으며, 이 경우 ¹¹¹In 백혈구 스캔 등의 검사가 필요할 수 있다¹³¹⁾.

결핵은 투석 환자에서 정상인에 비해 10배 정도 잘 생기며, 그 유병율도 점차 증가하고 있다¹³²⁾. 한국에서는 특히 문제가 될 수 있어 특별한 이유 없이 CRP가 증가되어 있는 경우는 결핵을 의심해 볼 필요가 있다. 당뇨병이 있는 경우는 염증의 위험도가 더 높은 것으로 알려져 있으며⁹⁸⁾, 이것은 당뇨병에서 발에 감염이 잘 생기는 것과도 관련이 있을 것으로 생각되고 있다. 복막투석 환자에서는 복막염으로 CRP가 상승될 수 있다.

상기한 바와 같이 Stenvinkel 등¹³³⁾은 투석 환자 45명을 대상으로 12개월 후 경동맥 초음파를 추적검사 한 결과 동맥경화증이 진행된 환자 (22명)에서 기저 IL-6 농도와 항Chlamydia IgA 항체의 역가가 높았으며, 다변수분석에서 기저 IL-6 농도만이 동맥경화증의 진행을 예측하였다고 보고하였다. 이들은 이러한 결과가 투석 환자에서 지속적인 Chlamydia 감염이 IL-6 농도를 상승시키고, 이로 인해 동맥경화증이 진행되는 것을 의미하는 것으로 설명하였다.

7. 동맥경화증

말기신부전 환자에서 염증과 동맥경화증 간의 관계를 관찰한 단면적 연구 (cross-sectional study)들에 의하면 높은 CRP 농도는 112명의 혈액투석 환자에서

Table 7. Comparison of Inflammatory Markers in the Blood Among Chronic Renal Failure, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients

Author	Year	n	Marker	Results
Docci et al ⁹⁷⁾	1990	Control 30, CRF 30, HD 69	CRP	HD>CRF=Control
Herbelin et al ¹¹⁶⁾	1991	Control 33 CRF 16, HD 32	IL-1, TNF- α	HD=CRF>Control
Cavaillon et al ¹²⁸⁾	1992	Control 13 CRF 9, HD 14	IL-6	HD>CRF>Control
Pereira et al ¹²⁹⁾	1994	Control 15, CRF 29 PD 13, HD 42	IL-1 β , IL-1Ra	HD=PD=CRF>Control
Kario et al ¹³⁰⁾	1995	Control 30, HD 54	CRP, IL-6	HD>Control
Haubitz et al ¹²⁴⁾	1996	Control 33, CRF 16 HD 21, PD 24	CRP	HD>PD=CRF>C
McIntyre et al ⁵⁶⁾	1997	HD 98, PD 68	CRP	HD>PD
Kaysen et al ¹²³⁾	1999	No data	CRP, SAA	PD>HD (no data)

경동맥 죽상경화반 (atherosclerotic plaque)의 독립적 예측인자였고¹⁰¹⁾, 또한 109명의 만성신부전 환자에서 경동맥 내피-중막두께 (intima-media thickness)의 독립적 예측인자였다¹³⁴⁾. 국내에서는 송 등¹³⁵⁾이 투석 환자에서 CRP 농도와 경동맥초음파 상의 경동맥 내막-중간막 면적간에 양의 상관관계가 있음을 보고하였다. 하지만 이러한 연구들은 CRP 농도를 1회 측정 한 것으로 CRP는 시간에 따른 변화가 심하기 때문에¹³⁶⁾, 1회 측정만으로는 동맥경화증과 같은 만성질환을 예측하기 어려울 것으로 생각되었다. 이에 Kim 등¹³⁷⁾은 감염성질환 없이 6개월 이상 CRP 농도가 지속적으로 증가된 환자의 73% (19/26)가 심혈관질환을 비롯한 동맥경화성 혈관질환을 가지고 있었다고 보고하

고, CRP의 지속적 증가가 관찰되는 환자에서는 심혈관질환을 비롯한 동맥경화성 혈관질환에 대한 검사가 필요하다고 하였다.

투석 환자에서는 동맥경화증에 대한 전형적인 위험인자 이외에 요독증과 관련된 위험인자 및 투석과 관련된 위험인자들이 존재하며, 이들이 복합적으로 작용하여 내피세포장해를 일으키고, 급성기반응을 일으켜 동맥경화증을 유발하는데 기여할 것으로 생각되고 있다 (Fig. 3).

염증의 치료

염증과 동맥경화증 발생과의 관계를 밝힐 수 있는

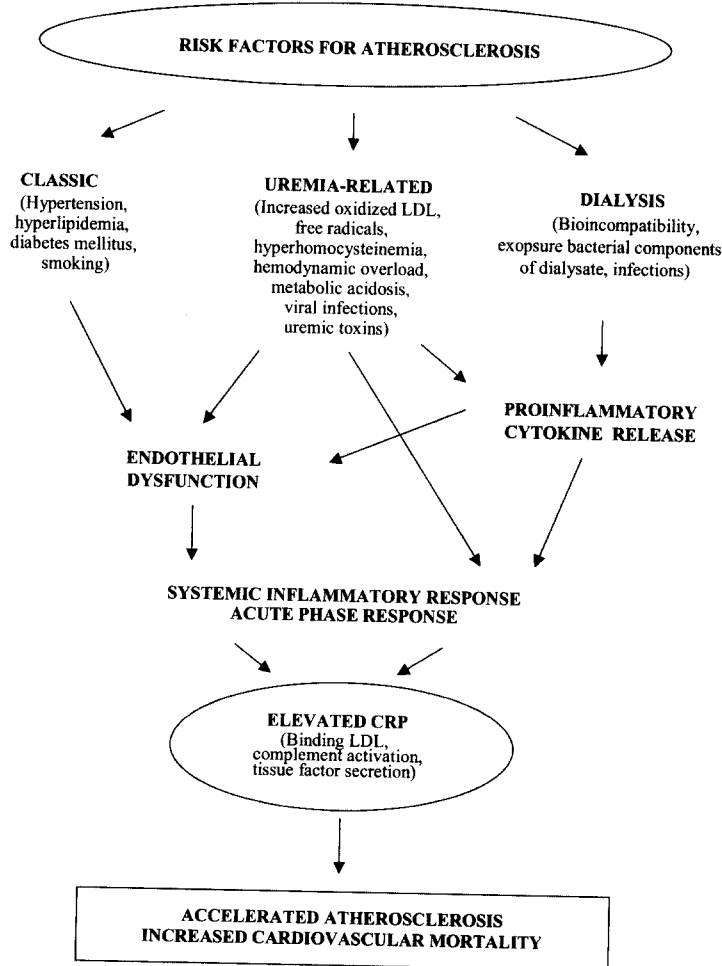


Fig. 3. 투석 환자에서의 동맥경화증의 발생기전¹¹⁾.

중요한 증거 중의 하나는 급성기반응을 줄일 수 있는 치료를 사용하여 동맥경화증 발생이 감소되는지를 보는 것이다. 이렇게 직접적인 방법으로 연구된 것은 아니지만, 현재까지 동맥경화증 발생을 예방하는데 사용되는 약물들 중에 염증을 줄여서 작용할 것으로 생각되는 것들이 있다. 염증을 감소시킬 수 있는 것으로 지금까지 알려진 약물로는 statins, aspirin, 호르몬요법 등이 있다.

1. Statins

Statin은 HMG-CoA reductase inhibitor를 말하며, 고콜레스테롤혈증의 치료에 가장 널리 사용된다. Statin은 콜레스테롤의 전구물질인 mevalonate의 합성을 저해하여 콜레스테롤의 농도를 감소시키는데, 이 mevalonate는 또한 많은 nonsteroidal isoprenoid compounds의 전구물질로 세포의 여러 가지 기능에 필수적인 물질이다. 따라서, statin은 염증 감소, 산화성 스트레스 감소, 혈전형성감소, 섬유소용해 증가 및 Matrix Metalloproteinase 기능저하 (plaque 안정효과) 등 지질과 관련이 없는 여러 약리학적 작용을 지닌다¹³⁸⁾.

정상인에서 statin이 CRP 농도를 낮추는 것은 여러 연구들에서 보고되었다. Ridker 등¹³⁹⁾은 472명을 5년 이상 추적한 Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial에서 pravastatin을 사용한 군은 CRP 농도가 21.6% 감소되었다. Strandberg 등¹⁴⁰⁾은 60명의 콜레스테롤이 높은 관상동맥 환자를 대상으로 simvastatin이나 pravastatin을 12개월 사용한 결과 CRP 농도가 유의한 감소를 나타내었다고 보고하였다. Ridker 등¹⁴¹⁾은 785명의 고콜레스테롤혈증 환자에서 cerivastatin을 8주 사용하여 CRP 농도가 24.5% 감소하였다고 보고하였다. Jialal 등¹⁴²⁾도 22명의 고지질혈증 환자를 대상으로 한 randomized, double-blind, cross-over trial에서 simvastatin (20 mg/d), pravastatin (40 mg/d), 혹은 atorvastatin (10 mg/d)을 6주 사용한 결과 hs-CRP 농도가 유의하게 감소되었다고 보고하였다. 마찬가지로, Musial 등¹⁴³⁾은 33명의 무증상 고콜레스테롤 혈증 환자와 25명의 관상동맥질환 환자를 대상으로 simvastatin을 3개월 사용한 결과 양군에서 모두 CRP와 TNF- α 의 유의한 감소를 나타내었다.

혈액투석 환자에서는 Chang 등⁵⁹⁾의 연구가 있으

며, 이들도 28명을 대상으로 한 연구에서 하루 20 mg의 simvastatin을 8주 동안 사용한 결과 CRP 농도가 유의하게 감소되었다고 보고하였다.

2. Aspirin

Aspirin은 심혈관질환의 예방에 효과적으로, contraindication이 없다면 심근경색증이나 허혈성 뇌졸중 환자에서 재발이나 사망의 위험성을 감소시키기 위해 하루 75-325 mg의 저용량을 사용하도록 권장되고 있다¹⁴⁴⁾. 만성신부전 환자에서도 허혈성심질환이 있거나 발병할 위험성이 높은 환자에서 하루 75-162 mg의 저용량을 사용하도록 권장되고 있다¹⁴⁵⁾.

저용량 aspirin은 혈소판기능억제를 통해 효과를 나타내는 것으로 알려지고 있지만¹⁴⁴⁾, 항염증효과도 있는 것으로 보고되고 있다. U.S. Physicians' Health Study에서 Ridker 등⁴⁹⁾은 CRP 농도가 위의 1/4 (highest quartile)인 정상인에서 aspirin을 사용한 경우 심근경색증의 위험성이 55.7% ($p=0.02$) 감소되었다고 보고하였다. 하지만 CRP 농도가 아래의 1/4 (lowest quartile)인 경우는 13.9% ($p=0.77$)로 유의하지 않은 변화를 보였다고 하였다. Ikonomidis 등¹⁴⁶⁾은 40명의 협심증 환자에서 aspirin 300 mg을 3주 동안 투여한 결과 IL-6와 CRP 농도가 감소되었다고 보고하였다. Kennon 등¹⁴⁷⁾은 304명의 급성허혈성심질환 환자들을 연구한 결과 aspirin을 미리 복용하고 있었던 환자에서 사망이나 심근경색증이 발생하는 CRP의 농도가 높다고 하여, aspirin이 염증반응을 변화시키는 것이라고 하였다.

복막투석 환자에서는 Kim 등¹⁴⁸⁾의 연구가 있으며, 이들은 42명을 대상으로 하루 200 mg의 aspirin을 8주 동안 사용한 결과 CRP 농도가 변화가 없었다고 하였다.

3. 호르몬 대체요법

Sattar 등¹⁴⁹⁾은 제2형 당뇨병이 있는 폐경기 여성에서 경피 oestradiol 80 μ g과 지속성 경구 norethisterone 1 mg을 이중맹검방식으로 6개월간 투여한 결과 CRP가 현저히 감소되었다고 하였다. Modena 등¹⁵⁰⁾은 건강한 폐경 후 여성에서 하루 경피 에스트로겐 0.625 mg과 프로게스테론 2.5 mg을 6개월간 사용한 결과 CRP 농도가 감소되었다고 보고하였다. 저자들이 33명의 혈액투석 환자에서 하루 경구 에스트로

겐 0.625 mg과 프로세스테론 2.5 mg을 12주 동안 사용한 연구에서는 CRP 및 섬유소원농도에 변화가 없었다^{151, 152)}.

4. Cyclooxygenase -2 (COX-2) 억제제

COX-2 억제제는 염증세포에서 COX-2를 선택적으로 억제하여 prostaglandin의 합성을 억제하며, 소화기 세포에서 주로 COX-1이 발현되므로, 다른 NSAID와는 달리 소화기 장애가 적은 것이 특징이다¹⁵³⁾. Tzivoni 등¹⁵⁴⁾은 13명의 불안정형 협심증 환자에서 Rofecoxib를 하루 25 mg씩 3개월을 투여한 결과 CRP와 IL-6 가 유의하게 감소되었다고 보고하였다. Heba 등¹⁵⁵⁾도 statin에 rofecoxib (12.5 mg/d)를 추가하여 CRP와 IL-6의 더욱 현저한 감소를 관찰하였다고 하였다.

5. 혈소판 당단백 IIb-IIIa 수용체 길항제

혈소판 당단백 IIb-IIIa 수용체 길항제도 주로 혈소판억제작용을 하지만 염증반응에 작용하는 것으로 알려져 있다. Lincoff 등¹⁵⁶⁾은 80명의 환자에서 abciximab가 coronary angioplasty 후에 CRP와 IL-6가 증가되는 것을 억제한다고 하였고, Merino 등¹⁵⁷⁾도 eptifibatide가 이와 유사한 효과를 나타냄을 보고하였다.

6. Antioxidants

항산화제도 염증지표들을 낮추는 것으로 보고되어 있다. Devaraj 등¹⁵⁸⁾은 정상인 및 당뇨병 환자에서 하루 alpha tocopherol 1,200 IU를 3개월간 투여하여 CRP 농도가 감소되었다고 보고하였다. Antoniadou 등¹⁵⁹⁾도 만성흡연자에서 하루 Vitamin C 2 g과 vitamin E 800 I를 주 동안 투여한 결과 VCAM-1, ICAM-1 및 TNF- α 등이 감소되었다고 보고하였다.

7. Antibiotics

상기된 바와 같이 감염이 동맥경화증의 원인으로 생각되고 있으며, Kaski 등¹⁶⁰⁾은 324명의 급성허혈성 심질환 환자에서 하루 amoxicillin (1,000 mg/d) + metronidazole (800 mg/d) 혹은 azithromycin (500 mg/d) + metronidazole (800 mg/d)을 1주일간 투여하여 1년 동안의 사망이나 재입원 빈도가 감소되었다고 보고하였다. 이중 amoxicillin군에서는 혈중 섬유

소원농도가 유의하게 감소하였다.

결 론

투석 환자에서의 염증반응은 일반 환자에 비해 현저히 증가되어 있고 이는 사망률 및 유병율과 밀접한 관련이 있다. 투석 환자에서의 염증반응 증가의 원인으로서는 요독증 자체로 인한 원인과 투석과 관련된 원인이 있을 것으로 생각되며, 최근 염증반응과 동맥경화증간의 연관관계가 중요시되고 있다.

투석 환자에서는 감염이 있어도 발열반응이 잘 나타나지 않을 수 있어 숨은 감염여부를 알기 위해서는 CRP를 자주 측정하는 것이 필요하다. 또한 감염의 증거가 없이 CRP가 지속적으로 증가되어 있는 경우에는 관상동맥질환을 비롯한 동맥경화성 혈관질환에 대한 검사가 필요할 것으로 생각된다. 그리고 염증반응에 효과가 있는 것으로 현재까지 알려진 약들의 사용을 적극적으로 고려해야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15:458-482, 1990
- 2) Bergstrom J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi AR: Elevated serum C-reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis patients. (abstract) *J Am Soc Nephrol* 6:573, 1995
- 3) Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA: Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 29:658-668, 1997
- 4) Yeun JY, Kaysen GA: Acute phase proteins and peritoneal dialysate albumin loss are the main determinants of serum albumin in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 30:923-927, 1997
- 5) Kushner I: Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* 36:611-622, 1993
- 6) Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, Lai PBS, Ross JA: Interleukin-8 can mediate acute-phase protein production by isolated human hepatocytes. *Am J Physiol* 273:E720-E726, 1997
- 7) Gaudie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P,

- Baumann H: Interferon β 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **84**:7251-7255, 1987
- 8) Kushner I: Semantics, inflammation, cytokines and common sense. *Cytokine Growth Factor Rev* **9**:191-196, 1998
- 9) Tillett WS, Francis T Jr: Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* **52**:561-571, 1930
- 10) Morley JJ, Kushner I: Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci* **389**:406-418, 1982
- 11) Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* **340**:448-454, 1999
- 12) Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer HY, Desnyder R, Cooremans W, Scharpe S: Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res* **66**:1-11, 1997
- 13) Thompson D, Pepys MB, Wood SP: The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* **7**:169-177, 1999
- 14) Volanakis JE: Acute phase proteins in rheumatic disease, in *Arthritis and allied conditions*, A Textbook of Rheumatology, edited by Koopman WJ, Baltimore: Williams & Wilkins, 1997, p505-514.
- 15) Ballou SP, Lozanski G: Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* **4**:361-368, 1992
- 16) Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM: C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* **82**:513-520, 1993
- 17) Ahmed N, Thorley R, Xia D, Samols D, Webster RO: Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein exhibit diminished chemotactic factor-induced alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* **153**:1141-1147, 1996
- 18) Xia D, Samols D: Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**:2575-2580, 1997
- 19) Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG: Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest* **100**:522-529, 1997
- 20) Banka CL, Yuan T, de Beer MC, Kindy M, Curtiss LK, de Beer FC: Serum amyloid A: influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux. *J Lipid Res* **36**:1058-1065, 1995
- 21) Malle E, De Beer FC: Human serum amyloid A protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* **26**:427-435, 1996
- 22) Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ: Atherosclerosis: basic mechanism -- oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* **91**:2488-2496, 1995
- 23) Pepys MB, Booth DR, Hutchinson WL, Gallimore JR, Collins PM, Hohenester E: Amyloid P component. A critical review. *Amyloid Int J Exp Clin Invest* **4**:274-295, 1997
- 24) Pannen BH, Robotham JL: The acute-phase response. *New Horizons* **3**:183-197, 1995
- 25) Meade TW: Fibrinogen in ischaemic heart disease. *Eur Heart J* **16**:31-35, 1995
- 26) Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A, Bainton D, Sweetnam PM: C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscl Throm Vas Biol* **21**:603-610, 2001
- 27) Kilpatrick L, McCawley L, Nachiappan V, Greer W, Majumdar S, Korchak HM, Douglas SD: α -1-Antichymotrypsin inhibits the NADPH oxidase-enzyme complex in phorbol ester-stimulated neutrophil membranes. *J Immunol* **149**:3059-3065, 1992
- 28) Cid MC, Grant DS, Hoffman GS, Auerbach R, Fauci AS, Kleinman HK: Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis. *J Clin Invest* **91**:977-985, 1993
- 29) Borish L, King MS, Mascali JJ, Johnson S, Coll B, Rosenwasser LJ: Transthyretin is an inhibitor of monocyte and endothelial cell interleukin-1 production. *Inflammation* **16**:471-484, 1992
- 30) Dinarello CA: Cytokines as endogenous pyrogens, in *Fever: Basic mechanisms and management*, edited by Mackowiak PA, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, p87-116
- 31) Goldbach JM, Roth J, Zeisberger E: Fever suppression by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs depends on the route of pyrogen admin-

- istration. *Am J Physiol* **272**:R675-R681, 1997
- 32) Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, Leon LR, So-szynski D: The adaptive value of fever, in Fever: Basic mechanisms and management, edited by Mackowiak PA, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, p255-266
- 33) Bergstrom J, Lindholm B: What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Sem Dial* **13**: 163-164, 2000
- 34) Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ 3rd, Flier JS, Lowell BB, Fraker DL, Alexander HR: Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* **185**:171-175, 1997
- 35) Don BR, Rosales LM, Levine NW, Mitch W, Kaysen GA: Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* **59**:1114-1120, 2001
- 36) Chrousos GP: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* **332**:1351-1362, 1995
- 37) Wolf M, Bohm S, Brand M, Kreyman G: Proinflammatory cytokines interleukin 1 beta and tumor necrosis factor- α inhibit growth hormone stimulation of insulin-like growth factor I synthesis and growth hormone receptor mRNA levels in cultured rat liver cells. *Eur J Endocrinol* **135**:729-737, 1996
- 38) De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, Lazzaro D, Costa P, Poli V, Martini A, Ciliberto G, Fattori E: Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-1: a model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J Clin Invest* **99**:643-650, 1997
- 39) Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR: Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* **5**:207-215, 1994
- 40) Ikizler TA: What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Sem Dial* **13**:169-171, 2000
- 41) Moldawer LL, Copeland EM III: Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: Interactions and therapeutic options. *Cancer* **79**:1828-1839, 1997
- 42) Bone RC: Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* **24**:163-172, 1996
- 43) Barany P: Inflammation, serum C-reactive protein, and erythropoietin resistance. *Nephrol Dial Transplant* **16**:224-227, 2001
- 44) Ortega O, Rodriguez I, Gallar P, Carreno A, Ortiz M, Espejo B, Jimenez J, Gutierrez M, Olier A, Vigil A: Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **17**:1105-1109, 2002
- 45) Means RT Jr: Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells* **13**:32-37, 1995
- 46) Weiss G, Bogdan C, Hentze MW: Pathways for the regulation of macrophage iron metabolism by the anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-13. *J Immunol* **158**:420-425, 1997
- 47) Zeidler C, Kanz L, Harkuck F, Rittmann KL, Wildfang I, Kadota T, Mikayama T, Souza L, Welte K: In vivo effects of interleukin-6 on thrombopoiesis in healthy and irradiated primates. *Blood* **80**:2740-2745, 1992
- 48) van Leeuwen MA, van der Heijde DMFM, van Rijswijk MH, Houtman PM, van Riel PL, van de Putte LB, Limburg PC: Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis: a comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *J Rheumatol* **21**:425-429, 1994
- 49) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New Engl J Med* **336**:973-979, 1997
- 50) Pepys MB: The acute phase response and C-reactive protein, in Oxford Textbook of Medicine (vol 2), edited by Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, Oxford, Oxford University Press, 1996, p1527-1533
- 51) Pepys MB, Lanham JG, De Beer FC: C-reactive protein in SLE. *Clin Rheum Dis* **8**:91-103, 1982
- 52) ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, van Rijswijk MH, Kallenberg CGM: C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* **17**:1642-1648, 1990
- 53) Moutsopoulos HM, Mavridis AK, Acritidis NC, Avgerinos PC: High C-reactive protein response in lupus polyarthritis. *Clin Exp Rheumatol* **1**:53-55, 1983
- 54) Young B, Gleeson M, Cripps AW: C-reactive

- protein: A critical review. *Pathology* 23:118-124, 1991
- 55) McIntyre C, Harper I, Macdougall IC, Raine AE, Williams A, Baker LR: Serum C-reactive protein as a marker for infection and inflammation in regular dialysis patients. *Clin Nephrol* 48:371-374, 1997
- 56) Spector TD, Hart DJ, Nandra D, Doyle DV, Mackillop N, Gallimore JR, Pepys MB: Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease. *Arthritis Rheum* 40:723-727, 1997
- 57) Rifai N, Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 47:403-411, 2001
- 58) Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N: Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 46:461-468, 2000
- 59) Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Chi HS, Kim SB: Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 39:1213-1217, 2002
- 60) May LT, Viguet H, Kenney JS, Ida N, Allison AC, Sehgal PB: High levels of "complexed" interleukin-6 in human blood. *J Biol Chem* 267:19698-19704, 1992
- 61) Arend WP, Malyak M, Smith MF Jr, Whisenand TD, Slack JL, Sims JE, Giri JG, Dower SK: Binding of IL-1, IL-1 β , and IL-1 receptor antagonist by soluble IL-1 receptors and levels of soluble IL-1 receptors in synovial fluids. *J Immunol* 153:4766-4774, 1994
- 62) Thompson D, Milford-Ward A, Whicher JT: The value of acute phase protein measurements in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 29:123-131, 1992
- 63) Gabay C, Gay-Croisier F, Roux-Lombard P, Meyer O, Mainetti C, Guerne PA, Vischer T, Dayer JM: Elevated serum levels of interleukin-1 receptor antagonist in polymyositis/dermatomyositis: a biologic marker of disease activity with a possible role in the lack of acute-phase protein response. *Arthritis Rheum* 37:1744-1751, 1994
- 64) Gabay C, Cakir N, Moral F, Roux-Lombard P, Meyer O, Dayer JM, Vischer T, Yazici H, Guerne PA: Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic diseases and correlate with disease activity. *J Rheumatol* 24:303-308, 1997
- 65) Joris I, Majno G: Atherosclerosis and inflammation. *Adv Exp Med Biol* 104:227-243, 1978
- 66) Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW: Elevation of C-reactive protein in active coronary artery disease. *Am J Cardiol* 65:168-172, 1990
- 67) Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G: Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 73:374-379, 1995
- 68) Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 349:462-466, 1997
- 69) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 331:417-424, 1994
- 70) Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB: C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Augsburg cohort study, 1984 to 1992. *Circulation* 99:237-242, 1999
- 71) 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* 342:836-843, 2000
- 72) Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC: C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: A population based cross sectional study. *BMJ* 312:1061-1065, 1996
- 73) Mendall MA: C-reactive protein response and progression of atherosclerosis: Is atherosclerosis the byproduct of systemic infection? *Cardiologia* 42:1139-1144, 1997
- 74) Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH: C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 97:2007-2011, 1998
- 75) Park JS, Park JH, Kang JY, Yang WS, Kim SB, Park SW, Park SJ: Hyperfibrinogenemia is an independent risk factor for atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Nephrol* 19:649-654, 1999
- 76) Song -IS, Yang WS, Lim SB, Lee JH, Kwon

- TW, Park JS: Association of plasma fibrinogen concentration with vascular access failure in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 14: 137-141, 1999
- 77) Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362:801-809, 1993
- 78) Ross R: Atherosclerosis - An inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-126, 1999
- 79) van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, La Du BN, Fogelman AM, Navab M: Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 96:2758-2767, 1995
- 80) Ehrenwald E, Chisolm GM, Fox PL: Intact human ceruloplasmin oxidatively modifies low density lipoprotein. *J Clin Invest* 93:1493-1501, 1994
- 81) Arici M, Walls J: End-stage renal disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 59:407-414, 2001
- 82) Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T, Pepys MB: C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 190:1733-1739, 1999
- 83) Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V: C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:1386-1392, 1998
- 84) Lagrand WK, Niessen HWM, Wolbink GJ, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt FW, Meijer CJ, Hack CE: C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 95:97-103, 1997
- 85) Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML: C-reactive protein: Binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol* 27:83-111, 1985
- 86) Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M: Binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:2348-2354, 1999
- 87) Nakagomi A, Freedman SB, Geczy CL: Interferon- γ and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein: Relationship with age, sex, and hormone replacement treatment. *Circulation* 101:1785-1791, 2000
- 88) 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
- 89) Jackson LA, Campbell LA, Schmidt RA, Kuo CC, Cappuccio AL, Lee MJ, Grayston JT: Specificity of detection of Chlamydia pneumoniae in cardiovascular atheroma: evaluation of the innocent bystander hypothesis. *Am J Pathol* 150: 1785-1790, 1997
- 90) Hendrix MG, Salimans MM, van Boven CP, Bruggeman CA: High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* 136:23-28, 1990
- 91) Thom DH, Wang SP, Grayston JT, Siscovick DS, Stewart DK, Kronmal RA, Weiss NS: Chlamydia pneumoniae strain TWAR antibody and angiographically demonstrated coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 11:547-551, 1991
- 92) Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ: Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 96:404-407, 1997
- 93) Hajjar DP, Fabricant CG, Minick CR, Fabricant J: Virus-induced atherosclerosis: herpesvirus infection alters aortic cholesterol metabolism and accumulation. *Am J Pathol* 122:62-70, 1986
- 94) Nicholson AC, Hajjar DP: Herpesviruses in atherosclerosis and thrombosis: etiologic agents or ubiquitous bystanders? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:339-348, 1998
- 95) Danesh J, Collins R, Peto R: Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 350:430-436, 1997
- 96) Sethi D, Muller BR, Brown EA, Maini RN, Gower PE: C-reactive protein in haemodialysis patients with dialysis arthropathy. *Nephrol Dial Transplant* 3:269-271, 1988
- 97) Docci D, Bilancioni R, Buscaroli A, Baldrati L, Capponcini C, Mengozzi S, Turci F, Feletti C: Elevated serum levels of C-reactive protein in hemodialysis patients. *Nephron* 56:364-367, 1990
- 98) Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, Bergstrom J: Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: A cross-sectional study. *Kidney Int* 53:773-782, 1998
- 99) Owen WF & Lowrie EG: C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodi-

- alysis patients. *Kidney Int* 54:627-636, 1998
- 100) Noh H, Lee SW, Kang SW, Shin SK, Han DS : Serum C-reactive protein : A predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 18:387-394, 1998
- 101) Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients: C-reactive protein and atherosclerosis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13:2710-2711, 1998
- 102) Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C : Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55:648-658, 1999
- 103) Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K : Serum C-reactive protein and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14:1956-1960, 1999
- 104) Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, Giovannini L, Palla R, Tetta C : Plasma C-reactive protein in hemodialysis patients: A cross sectional, longitudinal clinical survey. *Blood Purif* 18:30-36, 2000
- 105) Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, Rubin AL : Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 32:107-114, 1998
- 106) Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA : C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35:469-476, 2000
- 107) Koda Y, Nishi S, Suzuki M, Hirasawa Y : Lipoprotein (a) is a predictor for cardiovascular mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 71:S251-S253, 1999
- 108) Ohashi H, Oda H, Ohno M, Watanabe S, Sakata S : Lipoprotein (a) as a risk factor for coronary artery disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 71:S242-S244, 1999
- 109) Wanner C, Zimmermann J, Quaschnig T, Galle J : Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62:S53-S55, 1997
- 110) Yeun JY, Kaysen GA : C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Curr Opin in Nephrol Hypertens* 9:621-630, 2000
- 111) Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM : Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 55:1945-1951, 1999
- 112) Kaysen GA : The microinflammatory state in uremia: Causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 12:1549-1557, 2001
- 113) Zaoui P, Hakim RM : The effects of the dialysis membrane on cytokine release. *J Am Soc Nephrol* 4:1711-1718, 1994
- 114) Lonnemann G, Haubitz M, Schindler R : Hemodialysis-associated induction of cytokines. *Blood Purif* 8:214-222, 1990
- 115) Honkanen E, Gronhagen-Riska C, Teppo A-M, Teppo AM, Maury CP, Meri S : Acute-phase proteins during hemodialysis: Correlations with serum interleukin-1 β levels and different dialysis membranes. *Nephron* 57:283-287, 1991
- 116) Herbelin A, Urena P, Nguyen AT, Zingraff J, Descamps-Latscha B : Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 39:954-960, 1991
- 117) Schouten WEM, Grooteman MPC, van Houte AJ, Schoorl M, van Limbeek J, Nube MJ : Effects of dialyser and dialysate on the acute phase reaction in clinical bicarbonate dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15:379-384, 2000
- 118) Memoli B, Minutolo R, Bisesti V, Postiglione L, Conti A, Marzano L, Capuano A, Andreucci M, Balletta MM, Guida B, Tetta C : Collaborative Study Group on SMC Membrane : Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. *Am J Kidney Dis* 39:266-273, 2002
- 119) Tielemans C, Husson C, Schurmans T, Gastaldello K, Madhoun P, Delville JP, Marchant A, Goldman M, Vanherweghem JL : Effects of ultrapure and non-sterile dialysate on the inflammatory response during in vitro hemodialysis. *Kidney Int* 49:236-243, 1996
- 120) Bambauer R, Schmidt R, Falkenhagen D, Walther J, Jung WK : Sterile and endotoxin free dialysis fluid for hemodialysis. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 19:71-83, 1991
- 121) Bambauer R, Walther J, Jung WK : Ultrafiltration of dialysis fluid to obtain a sterile solution during hemodialysis. *Blood Purif* 8:309-317, 1990
- 122) Hosoya N, Sakai K : Backdiffusion rather than backfiltration enhances endotoxin transport through highly permeable dialysis membranes. *ASAIO Trans* 36:M311-M313, 1990
- 123) Kaysen GA : Inflammation, nutritional state and

- outcome in end stage renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 25:242-250, 1999
- 124) Haubitz M, Brunkhorst R, Wrenger E, Froese P, Schulze M, Koch K: Chronic induction of C-reactive protein by hemodialysis, but not by peritoneal dialysis therapy. *Perit Dial Int* 16: 158-162, 1996
 - 125) Wieslander AP, Nordin MK, Kjellstrand PTT, Boberg UC: Toxicity of peritoneal dialysis fluids on cultured fibroblasts, L-929. *Kidney Int* 40: 77-79, 1991
 - 126) Topley N, Coles GA, Williams JD: Biocompatibility studies on peritoneal cells. *Perit Dial Int* 14:S21-S28, 1994
 - 127) Fracasso A, Calo L, Landini S, Morachiello P, Righetto F, Scanferla F, Toffoletto P, Genchi R, Roncali D, Cantaro S: Peritoneal sclerosis: role of plasticizers in stimulating interleukin-1 production. *Perit Dial Int* 13:S517-S519, 1993
 - 128) Cavaillon JM, Poignet J-L, Fitting C, Delons S: Serum interleukin-6 in long-term hemodialyzed patients. *Nephron* 60:307-313, 1992
 - 129) Pereira BJG, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA: Plasma levels of IL-1, TNF and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 45:890-896, 1994
 - 130) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M, Asada R, Koide M: High lipoprotein (a) levels in chronic hemodialysis patients are closely related to the acute phase reaction. *Thromb Haemost* 74:1020-1024, 1995
 - 131) Ayus JC, Sheikh-Hamad D: Silent infection in clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol* 9:1314-1321, 1998
 - 132) Tokars JJ, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ: National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1995. *ASAIO J* 44: 98-107, 1998
 - 133) Stenvinkel P, Heimbürger O, Jøgestrand T: Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: Association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis* 39:274-282, 2002
 - 134) Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jøgestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55:1899-1911, 1999
 - 135) 송준호, 김경아, 이창근, 박경수, 이승우, 김문재: 말기신부전 환자에서 동맥경화증의 임상적 지표와 고해상도 B모드 경동맥초음파 소견의 상관성. *대한신장학회지* 19:285-295, 2000
 - 136) Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, Rosales LM, Levin NW: The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group. *Kidney Int* 58:346-352, 2000
 - 137) Kim SB, Min WK, Lee SK, Park JS, Hong CD, Yang WS: Persistent elevation of C-reactive protein and ischemic heart disease in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 39:342-346, 2002
 - 138) Bellosta S, Ferri N, Bernini F, Paoletti R, Corsini A: Non-lipid-related effects of statins. *Ann Med* 32:164-176, 2000
 - 139) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E: Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 100:230-235, 1999
 - 140) Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ: Associations between change in C-reactive protein and serum lipids during statin treatment. *Ann Med* 32:579-583, 2000
 - 141) Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP: Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 103:1191-1193, 2001
 - 142) Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S: Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 103:1933-1935, 2001
 - 143) Musial J, Undas A, Gajewski P, Jankowski M, Sydor W, Szczeklik A: Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 77:247-253, 2001
 - 144) American Society of Health-System Pharmacists: AHFS Drug Information, Bethesda, MD, American Society of Health-System Pharmacists, 2000, p1784-1796
 - 145) Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, Klag MJ, Mailloux LU, Manske CL, Meyer KB, Parfrey PS, Pfeffer MA, Wenger NK, Wilson PW, Wright JT Jr: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32:853-906, 1998
 - 146) Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P: In-

- creased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* **100**:793-798, 1999
- 147) Kennon S, Price CP, Mills PG, Ranjadayalan K, Cooper J, Clarke H, Timmis AD: The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* **37**: 1266-1270, 2001
 - 148) Kim SB, Min WK, Lee SK, Park JS, Chi HS: Lack of effects of low-dose aspirin on High-Sensitivity C-Reactive Protein, hemostatic factors and troponin-T in CAPD Patients. *Perit Dial Int* (In print)
 - 149) Sattar N, Perera M, Small M, Lumsden MA: Hormone replacement therapy and sensitive C-reactive protein concentrations in women with type-2 diabetes. *Lancet* **354**(9177):487-488, 1999
 - 150) Modena MG, Fontanesi L, LeNoci A, Rossi R: Effects of hormone replacement therapy on C-reactive protein in healthy postmenopausal women. (abstract) *J Am Coll Cardiol* **37**:254A, 2001
 - 151) Park JS, Jung HH, Yang WS, Kim SB, Chi HS: Effects of hormonal replacement therapy on lipid and hemostatic factors in postmenopausal ESRD patients. *Nephrol Dial Transpl* **15**:1835-1840, 2000
 - 152) Chang SP, Yang WS, Lee SK, Min WK, Park JS, Kim SB: Effects of hormonal replacement therapy on oxidative stress and total antioxidant capacity in postmenopausal hemodialysis patients. *Renal Failure* **24**:49-57, 2002
 - 153) American Society of Health-System Pharmacists: AHFS Drug Information, Bethesda, MD, American Society of Health-System Pharmacists, 2000, p1872-1885
 - 154) Tzivoni J, Monakier D, Klutstein MW, Matas M, Zedek S: Rofecoxib, a Cox 2 inhibitor NSAID lowers C-reactive protein and IL-6 in patients with unstable angina. (abstract) *Eur Heart J* **22**:241A, 2001
 - 155) Heba G, Dudek D, Dubiel JS, Legutko L: More pronounced decrease of inflammatory markers with combination of statins and COX-2 inhibitors following acute coronary syndromes. (abstract) *Eur Heart J* **22**:240A, 2001
 - 156) Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, Decelbaum LI, Barnathan ES, Patel KK, Frederick B, Nakada MT, Topol EJ: Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization. *Circulation* **104**:163-167, 2001
 - 157) Merino A, Artaiz M, Vidal B, Bargada J, Riera M, Rodriguez A, Zarzar J, Albertos J, Rotger C: Eptifibatide blocks the increase in C-reactive protein concentrations induced by coronary angioplasty. (abstract) *Circulation* **104**:II-56, 2001
 - 158) Devaraj S, Jialal I: Alpha tocopherol supplementation decreases serum C-reactive protein and monocyte interleukin-6 levels in normal volunteers and type 2 diabetic patients. *Free Radical Bio Med* **29**:790-792, 2000
 - 159) Antoniadou C, Tousoulis D, Toutouza M, Tentolouris C, Goumas G, Vassiliadou K, Pitsavos C, Stefanidis C, Toutouza P: Effects of combined Vitamin C and E administration on TNF α and adhesion molecules serum level in chronic smokers. (abstract) *Eur Heart J* **22**:646A, 2001
 - 160) Kaski J, Stone AFM, Mendall MA, Edger TM, Gupta S, Polonieki J, Camm AJ, Northfield TC: The South Thames trial of antibiotics in myocardial infarction and unstable angina (STAMINA trial). (abstract) *Eur Heart J* **22**: 643A, 2001