

## 지속성 외래 복막투석 환자에서 염증 지표와 고해상도 B 모드 경동맥 초음파 소견의 연관성에 관한 연구

건양대학교 의과대학 내과학교실\*, 연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환연구소

송현용\* · 송영수 · 안철우 · 강신욱 · 최규현 · 하성규 · 이현철 · 이호영 · 한대석

### <요 약>

배 경: 저알부민혈증 및 C-반응 단백(C-reactive protein, CRP)이 증가된 지속성 외래 복막투석 환자의 사망률이 높은 정확한 이유는 밝혀져 않다. 혈액투석 환자에서처럼 복막투석 환자에서 저알부민혈증 및 염증반응이 심혈관계 질환 위험인자 인지 알아보하고자 하였다.

방 법: 비당뇨병성 말기 신부전, 지속성 외래 복막투석 환자 93명의 심혈관계 질환 위험인자들과 복막 투과 특성 및 알부민, CRP 등의 염증지표에 따라 고해상도 초음파를 이용한 경동맥 내막-중간막 두께, 내막-중간막 면적, 플라크의 유무 등을 단면적으로 비교하였다.

결 과: 복막 투과 특성은 고투과막군 14명, 중간 고투과막군 38명, 중간 저투과막군 31명, 저투과막군 10명으로 각 군간의 경동맥 내막-중간막 두께, 플라크 유무 및 내막-중간막 면적의 차이는 없었다. 기존 관상동맥 질환 환자는 8예(8.6%)로 내막-중간막 두께는 관상동맥 질환이 없는 환자보다 증가되었고( $0.79 \pm 0.21$  vs  $0.60 \pm 0.11$  mm,  $p < 0.05$ ) 플라크 형성은 더 많이 보이나 통계적 유의성은 없었다( $75.0$  vs  $63.5\%$ ,  $p > 0.05$ ). 혈청 알부민치와 경동맥 내막-중간막 면적은 역상관관계를 보였다( $r = -0.27$ ,  $p < 0.05$ ). 저알부민혈증 환자(혈청 알부민  $< 3.5$  g/dL)는 정상 알부민혈증 환자보다 내막-중간막 두께가 증가되었고( $0.67 \pm 0.15$  vs  $0.61 \pm 0.12$  mm,  $p < 0.05$ ), 플라크도 유의하게 많았다( $68.0$  vs  $55.8\%$ ,  $p < 0.05$ ). 혈청 CRP치와 경동맥 내막-중간막 면적은 양의 상관관계가 있었으며( $r = 0.21$ ,  $p < 0.05$ ) CRP가 높은 환자( $\geq 0.8$  mg/dL,  $n = 18$ )에서 플라크가 많이 관찰되었으나( $65.8$  vs  $50.0\%$ ,  $p < 0.05$ ) 경동맥 내막-중간막 두께 및 내막-중간막 면적은 양군간에 차이가 없었다. 다변량 회귀 분석상 경동맥 내막-중간막 두께에 영향을 미치는 인자는 고령, 높은 CRP, 기존 심혈관계질환, 낮은 혈청 알부민 순이었다.

결 론: 복막투석 환자에서 고해상도 초음파를 이용한 경동맥 내막-중간막 두께 측정은 심혈관계 질환 유무 예측의 비침습적 검사가 될 수 있고 저알부민혈증 및 높은 CRP과 같은 만성염증 지속상태가 복막투석 환자에서 죽상 동맥 경화증의 발생을 증가시킨다고 가정할 수 있다.

### 서 론

투석 치료를 받고 있는 말기 신부전 환자의 사망률은 투석 방법의 지속적인 발전에도 불구하고 아직 상

당히 높아서 생존 가능한 여명기간은 동일 연령의 정상인에 비해 1/3 내지 1/4 정도로 감소<sup>1)</sup>되어 있으며 이러한 높은 사망률과 이환율의 가장 많은 원인은 심혈관계 질환으로 알려져 있다<sup>2)</sup>. 심혈관계 질환 중 특히 관상 동맥 질환으로 인한 사망률은 정상인에 비해 약 16배 이상 높은 것으로 밝혀져<sup>3)</sup> 심혈관계 질환이 말기 신부전 환자의 사망률에 대한 가장 강력한 독립적인 예측 인자인 동시에 말기 신부전 자체가 관상 동맥 질환의 가장 강력한 독립적인 위험 인자라 할 수 있다. 최근 만성적인 염증 반응에 의한 혈청 싸이

\* 본 논문의 요지는 대한신장학회 제 20차 춘계학술대회 및 33차 ASN에서 발표하였음.

본연구는 강사 연구비의 일부 보조로 시행되었음.  
책임저자: 송현용 대전광역시 서구 가수원동 685번지  
건양대학교병원 신장내과  
Tel: 042)600-6922, Fax: 042)600-9090  
E-mail: hysong@kyuh.co.kr

토카인의 활성화 등이 심혈관계 질환 특히 관상 동맥 질환의 진행 및 정도에 영향을 주어 환자의 사망률을 높인다는 가설도 보고<sup>4,7)</sup>되고 있으며 저알부민혈증 및 염증반응의 지표인 C-반응 단백(C-reactive protein, CRP)이 증가되어 있는 지속성 외래 복막 투석 환자에서 사망률이 높다는 보고<sup>8,9)</sup>는 많으나 정확한 이유는 아직도 밝혀지지 않고 있다. 실제로 혈액 투석 환자에서 저알부민혈증과 염증 상태가 심혈관 질환의 유병율과 사망률에 영향을 미친다는 보고<sup>5,7)</sup>도 있다. 고해상도 B-mode 초음파를 이용한 경동맥의 동맥 경화성 변화 관찰은 비침습적 검사로 내막-중간막 두께가 심혈관계 질환의 유병률, 위험 인자 및 동맥의 죽상 경화증과 관계가 있어 혈관 질환을 초래할 가능성을 추정하는 가장 좋은 방법<sup>10)</sup>으로 알려져 있다. 이에 연구자들은 비당뇨병성 질환에 의해 말기 신부전에 이른 지속성 외래 복막 투석 환자 93명을 대상으로 하여 심혈관계 질환의 여러 위험 인자들과 복막 투과 특성 및 알부민, CRP 등의 염증지표의 차이에 따라 고해상도 초음파를 이용한 경동맥 내막-중간막 두께(intima-media thickness, IMT), 내막-중간막 면적(calculated intima-media area, cIM area), 플라크의 유무에 차이를 보이는지 단면적 비교 연구를 하여 복막 투석 환자에서도 혈액 투석 환자와 마찬가지로 저알부민혈증 및 염증 반응이 심혈관 질환을 일으키는 위험인자가 되는지 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

본 연구의 대상은 현재 연세대학교 세브란스병원 신장내과 복막투석실에서 외래 추적 관찰이 가능한 환자 중 12개월 이상 안정적으로 복막 투석을 시행하고 있으며 복막 투과 특성을 알고 있는 비당뇨병성 신증에 의해 말기 신부전에 이른 93명의 환자를 대상으로 하였다.

### 2. 방 법

1) 기초 관찰 항목의 선정 및 생화학적 혈청 검사  
임상적 기초 관찰 항목으로 성별, 연령, 투석기간, 흡연력, 혈압, 발목-팔 지수(ankle-arm index, AAI) 등을 선정하였으며 AAI는 안정한 상태에서 최소 30분 간격으로 3번 발목과 팔에서 측정된 수축기 혈압

의 비의 평균으로 구하였고 경동맥 초음파 검사 당일 혈색소치, 알부민, 크레아티닌, 총콜레스테롤, 중성지방, 총칼슘, 인, CRP(C-reactive protein)을 포함한 생화학적 검사는 12시간 이상 공복 후 citrate가 포함된 tube에 채혈하여 Hitachi 747 autoanalyzer(Hitachi Ltd, Tokyo, Japan)을 이용하여 측정하고 저밀도 지단백 콜레스테롤은 Friedewald formula(LDL-cholesterol=total cholesterol-HDL-C-TG/5)에 의해 계산하였고 부갑상선 호르몬(i-PTH)은 면역 방사선학적(immunoradiometric assay) 방법으로 측정하였다.

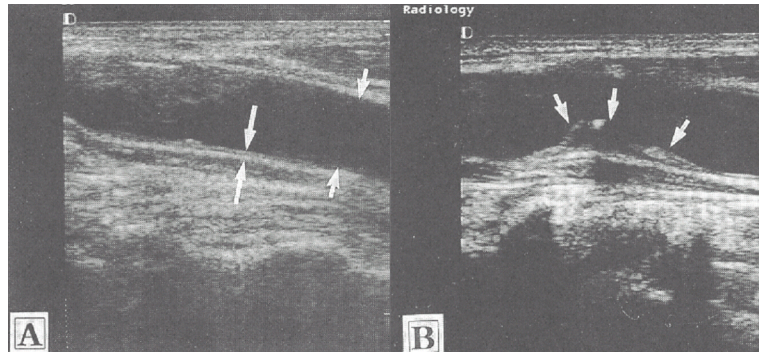
### 2) 초음파를 이용한 경동맥 내막-중간막 두께,

#### 내막-중간막 면적 및 플라크 측정

좌, 우 경동맥을 7.5 MHz linear array transducer가 장착된 duplex scanner(Toshiba, Tokyo, Japan)를 사용하여 검사하였다. Carotid bulb에서 0.5-1.0 cm 근위부의 총경동맥의 내막-중간막 두께와 내경 지름을 측정하며 내막-중간막 두께(intima-media thickness)는 luminal intima echo의 leading edge와 media-adventitia echo의 leading edge사이의 거리로 정의하였다. 내경 지름은 intima-lumen echo의 near wall의 leading edge와 luminal-intima echo의 far wall 사이의 거리로 정의하였다. 검사는 Macintosh IIVx, QuickImage 24-videoframe grabber card(MASS Microsystems Inc.)와 Panasonic NV-FS90EB(VCR)을 이용하여 분석하였고 심전도를 기록하면서 late diastole시 총경동맥의 거리는 image software(National Institute of Health, Research Services Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, USA)를 사용하였다. 플라크가 있는 경우는 내막-중간막 두께를 측정하지 않았으며 플라크는 부분적으로 1 mm 이상의 내막-중간막 비후가 있는 경우나 주변 막보다 적어도 100% 이상 막의 비후가 있는 경우로 정의하였다. Cross-sectional calculated intima-media area(cIM area)는  $3.14 [(내경지름/2 + 내막두께)^2 - (내경지름/2)^2]$ 의 공식을 이용하여 계산하였다(Fig. 1).

### 3) 투석의 적절도 검사 및 복막 투과도 검사

복막투석 환자의 24시간 소변과 투석액을 모아서 total protein, urea nitrogen, creatinine, 백혈당을 측정하여  $Kt/V_{urea}$ , standardized creatinine clearance, nPCR(normalized protein catabolic rate), 건체중(lean body mass, LBM)을 구하였으며 경동맥 초음



**Fig. 1.** High resolution B-mode ultrasonography of carotid artery. Carotid artery intima-media thickness was defined as the distance between the leading edge of lumen intima echo and the leading edge of intima-advantitia echo(long arrow) and luminal diameter was defined as the distance between the leading edge of intima-lumen echo of near wall and the leading edge of lumen intima of far wall(short arrow)(A). Carotid artery plaque was defined as localized at least 100% increase compared to adjacent wall(B).

**Table 1. Characteristics of Patients**

Characteristic	n=93
Age, years	52.4±15.6
Sex, M:F	47:46
Mean CAPD duration, months	61.3±41.1
Mean arterial pressure, mmHg	103.1±17.6
Ankle-arm index	0.97±0.09
Smoker	45(48.4%)
Hematocrit, %	29.2±5.7
Albumin, g/dL	3.52±0.46
Total cholesterol, mg/dL	192.2±32.8
CRP, mg/dL	0.55±0.79
i-PTH, pg/mL	71.4±154.3
IMT, mm	0.64±0.14
cIM area, mm <sup>2</sup>	16.65±4.24
Presence of plaque	
Unilateral	24(25.8%)
Bilateral	36(38.7%)
Kt/V <sub>urea</sub>	2.12±0.37
nPCR, g/kg/day	1.08±0.24
Percentile lean body mass, %	70.29±10.74

Values are mean±SEM, M:male, F:female, CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis, CRP: c-reactive protein, i-PTH: intact-parathyroid hormone, IMT: intima-media thickness, cIM area: calculated intima-media area, nPCR: normalized protein catabolic rate

과 검사 당일 Twardowski 등에 의해 개발된 표준 복막 평형 검사법에 의해 복막 투과 특성을 검사하였다.

#### 4) 통계 처리

연구 결과의 측정치는 평균±표준 편차로 나타내었으며 각 군간의 통계학적 비교는 one-way ANOVA와 paired t-test를 이용하였고 경동맥 내막-중간막 두께 등에 대한 위험인자 분석에는 단변량 및 다변량 회귀분석을 통해 분석하였으며 p값이 0.05 미만일 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 해석하였다. 이상의 모든 통계적 분석은 Windows-SPSS release 10.0을 사용하여 수행하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상적 특징

대상 환자의 남녀비는 47:46이었으며 평균 나이는 52.4±15.6세, 평균 복막투석 기간은 61.3±41.1개월이었고 평균 동맥압은 103.1±17.6 mmHg이었다. 평균 혈청 알부민치는 3.52±0.46 g/dL, CRP는 0.55±0.79 mg/dL였다. 평균 경동맥 내막-중간막 두께는 0.64±0.14 mm, 평균 내막-중간막 면적은 16.65±4.24 mm<sup>2</sup>이었고 60명(64.5%)의 환자에서 경동맥에 플라크가 존재하였다(Table 1).

### 2. 복막 투과 특성에 따른 생화학적 지표 및 경동맥 초음파 소견의 차이

각 환자의 복막 투과 특성은 고투과막군(High Transporter) 14명, 중간 고투과막군(High Average

**Table 2. Biochemical Parameters and Ultrasonographic Findings According to Peritoneal Membrane Characteristics**

Variable	H(n=14)	HA(n=38)	LA(n=31)	L(n=10)
Creatinine, mg/dL	9.7±1.5	10.9±2.5	10.5±3.2	11.4±2.9
Total cholesterol, mg/dL	192.6±38.9	185.2±25.2	197.6±39.5	201.9±24.4
Albumin, g/dL	3.39±0.31*	3.46±0.42	3.59±0.57	3.76±0.34
CRP, mg/dL	0.39±0.42	0.49±0.53	0.76±1.16	0.35±0.32
Ankle-arm index	1.02±0.10	0.96±0.09	0.97±0.09	0.99±0.08
IMT, mm	0.67±0.17	0.63±0.13	0.65±0.14	0.61±0.09
cIM area, mm <sup>2</sup>	16.68±2.85	16.65±4.54	16.95±4.56	15.66±4.30
Presence of plaque				
Unilateral(%)	5(5.4)	5(5.4)	12(12.9)	2(2.2)
Bilateral(%)	7(7.6)	16(17.4)	10(10.9)	3(3.3)
No(%)	2(2.2)	17(18.3)	9(9.7)	5(5.4)

Values are mean±SEM, H: high transporters, HA: high average transporters, LA: low average transporters, L: low transporters, CRP: c-reactive protein, IMT: intima-media thickness, cIM area: calculated intima-media area, \*p<0.05 compared with L

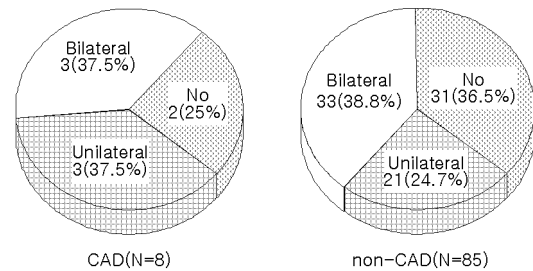
Transporter) 38명, 중간 저투과막군(Low Average Transporter) 31명, 저투과막군(Low Transporter) 10명이었으며 고투과막군의 혈청 알부민치가 3.39±0.31 mg/dL로 저투과막군의 3.76±0.34 mg/dL 보다 통계적으로 유의하게 낮았으나 총콜레스테롤치, CRP 등은 각 군간에 차이가 없었으며 경동맥 내막-중간막 두께, 플라크 유무 및 내막-중간막 면적도 차이가 없었다(Table 2).

### 3. 관상 동맥 질환의 기왕력에 따른 경동맥 초음파 소견

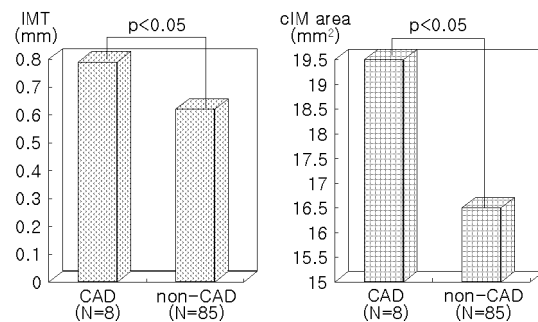
기준에 관상동맥 질환이 있었던 환자는 8명(8.6%) 이었고 75.0%의 환자에서 플라크가 관찰되었으며 이들 중 37.5%에서 양측 경동맥에 플라크가 있었다. 관상동맥질환이 없는 환자의 플라크 형성은 63.5%에서 관찰되었으나 양군간에 통계적 유의성은 없었다(Fig. 2). 기존의 관상 동맥 질환이 있는 환자의 내막-중간막 두께는 0.79±0.21 mm로 관상동맥 질환이 없는 환자의 0.60±0.11 mm 보다 유의하게 두꺼워져 있었으며 내막-중간막 면적도 유의하게 증가되어 있었다(Fig. 3).

### 4. 플라크 유무에 따른 임상상 및 생화학적 인자의 비교

플라크가 존재하는 환자에서 혈청 인이 증가되어 있었으며(6.4±8.3 vs 4.8±1.3 mg/dL, p<0.05) CRP 도 0.71±0.93 mg/dL로 플라크가 없는 환자군의



**Fig. 2.** Presence of atherosclerotic plaque according to previous history of coronary artery disease(CAD).



**Fig. 3.** Intima-media thickness(IMT) and calculated intima-media area(cIM area) between patients with coronary artery disease(CAD) and patients without CAD.

0.36±0.36 mg/dL 보다 증가되어 있었으나 혈청 알부민치, 총콜레스테롤, 흡연력 및 혈압 등은 차이가 없었고 경동맥 초음파 소견의 차이도 없었다(Table 3).

5. 혈청 알부민, CRP의 차이에 따른 경동맥 초음파 소견

혈청 알부민치와 경동맥 내막-중간막 면적은 역상관관계를 보였으며( $r=-0.27, p<0.05$ ) 혈청 CRP치와 경동맥 내막-중간막 면적은 양의 상관관계가 있었다( $r=0.21, p<0.05$ )(Fig. 4). 저알부민혈증 환자(serum albumin  $<3.5$  g/dL)는 정상 알부민혈증을 가진 환자

에 비해 유의하게 내막-중간막 두께가 증가되어 있었으며( $0.67\pm 0.15$  vs  $0.61\pm 0.12$  mm,  $p<0.05$ ), 플라크도 유의하게 많았다( $68.0$  vs  $55.8$  %,  $p<0.05$ ). CRP가 높은 환자( $\geq 0.8$  mg/dL,  $n=18$ )에서는 플라크가 많이 관찰되었으나( $65.8$  vs  $50.0$  %,  $p<0.05$ ) 경동맥 내막-중간막 두께 및 내막-중간막 면적은 양군간에 차이가 없었다(Table 4).

6. 경동맥 내막-중간막 두께에 영향을 미치는 인자

단변량 회귀 분석상 나이, 관상 동맥 질환의 기왕력, 혈청 알부민, CRP, 복막 투석기간을 유의한 변수로 하여( $p<0.05$ ) 다변량 회귀 분석한 결과 경동맥 내막-중간막 두께에 영향을 미치는 인자는 나이가 많을수록, C-reactive protein(CRP)이 높을수록, 기존에 심혈관 질환이 있는 경우, 혈청 알부민이 낮은 경우의 순으로 나타났으며 성별, 생화학적 검사, 영양 상태, 복막투과 특성 및 투석의 적절도와는 상관관계가 없었다(Table 5, 6).

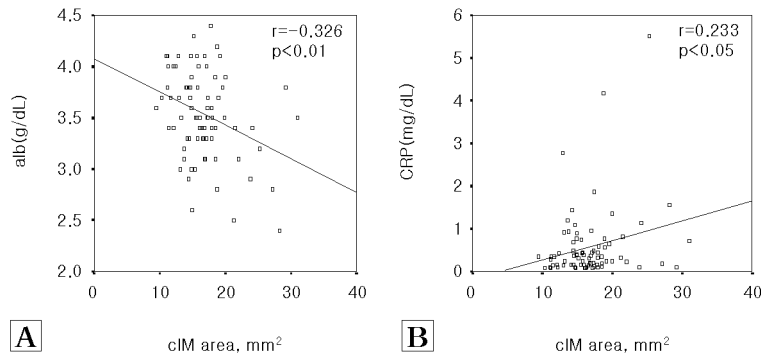
**Table 3. Comparison of Clinical and Laboratory Factors According to the Presence of the Plaque**

Factor	Plaque	
	Not present (n=33)	Present (n=60)
Sex, M : F	16 : 17	31 : 29
Age, years	52.3 ± 13.1	52.7 ± 12.2
Dialysis duration, months	57.3 ± 41.3	66.5 ± 40.3
Mean arterial pressure, mmHg	101.2 ± 15.2	105.0 ± 19.5
Smoker	15(45.5%)	30(50.0%)
Albumin, g/dL	3.58 ± 0.49	3.47 ± 0.43
Phosphorus, mg/dL	4.8 ± 1.3	6.4 ± 8.3*
Total cholesterol, mg/dL	187.9 ± 36.5	196.1 ± 28.6
CRP, mg/dL	0.36 ± 0.36	0.71 ± 0.93*
Kt/V <sub>urea</sub>	2.07 ± 0.35	2.17 ± 0.38
IMT, mm	0.62 ± 0.11	0.66 ± 0.15
cIM area, mm <sup>2</sup>	16.35 ± 3.12	17.07 ± 5.20
Ankle-arm index	0.96 ± 0.09	0.98 ± 0.08

Values are mean ± SEM, CRP : c-reactive protein, IMT : intima-media thickness, cIM area : calculated intima-media area, \* $p<0.05$  compared with not present

고 찰

현재까지 국내외에서 투석 환자를 비롯한 신부전 환자들을 대상으로 심혈관 질환의 위험 인자를 규명하고자 하는 연구가 시도되었으며 특히 신부전 환자에서의 심혈관계 이상 및 생존율과 이환율에 대한 연구는 많이 있으나 이들 환자에서 염증 상태가 심혈관계 질환에 미치는 영향과 사망률의 증가 원인으로서의 역할에 대한 체계적인 연구는 거의 보고된 바 없다.



**Fig. 4.** Correlation between serum albumin and calculated intima-media area(cIM area)(A). Correlation between C-reactive protein(CRP) level and calculated intima-media area(cIM area)(B).

**Table 4. Ultrasonographic Findings According to Serum Albumin(SA) and CRP Level**

Finding	Serum albumin, g/dL		CRP, mg/dL	
	<3.5	≥3.5	<0.8	≥0.8
IMT, mm	0.67±0.14*	0.61±0.12	0.64±0.14	0.66±0.15
cIM area, mm <sup>2</sup>	17.86±4.38*	15.34±3.67	16.43±4.07	17.94±4.89
Plaque +	34(68.0%)*	24(55.8%)	8(47.1%)	50(65.8%) <sup>†</sup>
—	16(32.0%)	19(44.2%)	9(52.9%)	26(34.2%)

Values are mean±SEM, CRP: c-reactive protein, IMT: intima-media thickness, cIM area: calculated intima-media area, \*p<0.05 compared with SA ≥3.5 g/dL, <sup>†</sup>p<0.05 compared with CRP <0.8 mg/dL

**Table 5. Univariate Analysis of Factors Affecting Carotid Artery IMT**

Variable	p-value
Age	<0.001
Past history of CAD	0.006
Albumin	0.012
CRP	0.027
Duration of dialysis	0.046
Total cholesterol	0.459
PET	0.867
Ankle-arm index	0.917
Smoking	0.937
Hypertension	0.984

IMT: intima-media thickness, CAD: coronary artery disease, CRP: c-reactive protein, PET: peritoneal equilibration test

**Table 6. Multivariate Analysis of Factors Affecting Carotid Artery IMT**

Variable	β	p-value
Age	0.0062	0.0005
CRP	0.0716	0.0059
Past history of CAD	0.1913	0.0096
Albumin	-0.0765	0.0492
Duration of dialysis	0.0006	0.2973

IMT: intima-media thickness, CAD: coronary artery disease, CRP: c-reactive protein

만성 신부전 환자에서 정량화 할 수 있는 심혈관 질환의 위험 인자로는 고혈압<sup>11)</sup>, 빈혈, 저알부민혈증<sup>5, 6)</sup>, 고호모시스테인혈증<sup>12)</sup>, 고피브리노겐혈증<sup>6, 13, 14)</sup>, 칼슘-인 불균형(저칼슘혈증, 고인혈증, 부갑상선 기능항진증), 부적절한 투석 및 지질 대사 장애 등이 보고<sup>15-17)</sup>되고 있고 최근에는 아포지단백 E 유전자 다형성에 따른 지질 대사 차이<sup>18, 19)</sup> 및 경동맥의 내막-중간

막 두께(intima-media thickness)의 차이에 따른 죽상 경화증의 정도와 허혈성 심질환 및 뇌질환의 연관성이 보고<sup>20, 21)</sup>되고 있다.

혈액 및 복막투석 환자에서 관상 동맥 질환의 유병률은 동일하게 40% 정도로 보고<sup>22)</sup>되고 있으며 관상 동맥 질환의 정확한 진단을 위해서는 관상 동맥 조영술을 통한 관상 동맥의 협착 정도를 측정하는 것이 가장 확실한 방법이지만 시술상의 위험성과 환자 순응도의 문제 등으로 모든 환자에서 시행하는 것은 불가능하다. 또한 말기 신부전 환자에서 허혈성 심질환의 27%는 관상 동맥의 협착 없이 발생한 비죽상 경화성(non-atherosclerotic) 질환에 의해 발생<sup>23)</sup>하므로 혈관 조영술이 모든 허혈성 심질환의 상태를 반영한다고 볼 수 없다. 현재까지 관상 동맥 질환의 진단과 진행정도의 평가 방법 중 비관혈적 검사법인 도부타민 부하 심초음파 검사(dobutamine stress echocardiography)가 비교적 높은 예민도와 민감도를 갖는 것으로 알려져 있으나<sup>24)</sup> 시술 자체의 위험성과 추적 관찰을 위한 정량화가 어려운 단점이 있다. 고해상도 B-mode 초음파를 이용한 경동맥의 내막-중간막 두께와 내막-중간막 면적 및 플라크등을 측정하는 것은 심혈관 질환의 발생을 예측하는 데 유용한 검사<sup>10, 25)</sup>로 알려져 있고 부검을 통한 연구에서도 관상 동맥 질환과 매우 강한 연관성을 보이고 있으며<sup>26)</sup> 구조적 변화를 정량화 할 수 있고 반복적으로 측정 가능하므로 최근 말기 신부전 환자에서 심혈관 질환을 예측하는 좋은 방법으로 인식되고 있다. 초음파를 이용한 경동맥 내막-중간막 두께가 심혈관계 질환의 유병률, 위험인자 및 동맥의 죽상 경화증과 관계가 있다는 보고가 있으며 내막-중간막 두께가 0.9 cm 이상인 경우 죽상 동맥 경화증이 있다고 할 수 있어 전반적인 혈관의 죽상 경화증의 하나의 지표가 된다고 하였으며

내막-중간막 두께가 두꺼워질수록, 혈관내 플라그(plaque)가 존재하는 경우 심근 경색이나 허혈성 뇌졸환의 유병율과 발병율이 높다<sup>20, 21)</sup>고 하였다.

본 연구에서 대상환자의 평균 경동맥 내막-중간막 두께는  $0.64 \pm 0.14$  mm로 박<sup>27)</sup>이 우리나라 당뇨병 환자에서 측정된  $0.86 \pm 0.24$  mm 보다는 작았지만 Bonithon-Kopp<sup>28)</sup>에 의한  $0.58 \pm 0.08$  mm 보다는 두께 워져 있었으며 플라크도 64.5%에서 발견되어 송<sup>29)</sup>의 48.1% 보다 많고 Stenvinkel<sup>4)</sup>의 72.3%와 비슷하였다. 이중 기준에 관상 동맥 질환을 가지고 있는 환자에서는 경동맥 내막-중간막 두께가  $0.79 \pm 0.21$  mm로 증가되어 있었으며 플라크도 75%에서 발견되어 관상 동맥 질환이 없는 환자들(내막-중간막 두께  $0.6 \pm 0.11$  mm, 플라크 58.8%)에 비해 현저한 차이를 보여 고해상도 B-mode 초음파를 이용한 경동맥 소견이 비침습적 검사로 유용함을 알 수 있었으나 좀더 많은 환자를 대상으로 한 비교 연구가 필요할 것으로 사료된다.

복막투석 환자의 예후에 영향을 미치는 요인으로 복막 투과 특성에 따른 투과도 차이가 대두되고 있으며 특히 고투과성복막(high transporter)을 가진 환자에서 저알부민혈증, 여과 부전, 영양 결핍 및 죽상 동맥 경화증이 더 심하다고 알려져 있고 심혈관계 질환에 의한 장기 생존율이 낮고 이환율이 높다고 알려져 있다<sup>22, 30, 32)</sup>. 복막투석을 처음 시작한 환자를 대상으로 한 연구에서 고투과성 복막을 가진 환자에서 초음파를 이용한 경동맥 내막-중간막 두께 및 면적과 혈관내 플라그(plaque)의 존재가 빈번하여 죽상 동맥 경화증이 더 심하다는 보고<sup>34)</sup>도 있다. 그러나 아직까지 복막 투과 특성의 차이에 따른 장기간 투석한 환자에서의 경동맥 내막-중간막 두께와의 상관 관계는 보고된 바가 없다.

본 연구에서는 고투과성 복막을 가진 환자에서 저투과성 복막을 가진 환자에 비해 혈청 알부민이 낮아져 있었으나 경동맥 내막-중간막 두께, 내막-중간막 면적 및 플라크 유무의 차이를 발견하지 못했는데 대상 환자가 최소 12개월 이상 안정적으로 복막 투석을 시행하는 환자로서 이는 Heimburger<sup>34)</sup>이 6개월 이상 복막투석을 시행한 환자에서 경동맥 소견에 차이를 찾지 못한 것과 같은 결과이며 복막 투과 특성에 따른 사망률의 차이는 단순한 심혈관계 질환 뿐 아니라 계속적인 영양 부전이나 수분 저류 등에 의한 다른

소인에 기인하는 것이 아닌가 사료된다.

혈청 알부민 농도는 환자의 영양 상태를 반영하는 일반적인 지표로 흔히 사용되고 있는데 실제로 투석 환자의 예후를 나타내는 가장 강력한 인자의 하나로 저알부민혈증(3.5 g/dL 이하)을 보이는 투석 환자의 사망률은 정상 알부민혈증(4.0 g/dL 이상)을 가진 환자보다 약 18배 증가하는 것으로 보고<sup>1, 2)</sup>되고 있다. 복막투석 환자를 대상으로 한 연구에 의하면 투석을 시작할 당시의 영양 상태에 따라 2년내 사망률이 현저한 차이를 보였는데 투석 시작시의 혈청 알부민이 3.5 g/dL 이상인 환자는 사망률이 15%인데 반하여 3.0 g/dL 이하의 환자는 36%라고 하였다<sup>1, 2, 4)</sup>. 실제로 투석 환자들에서 저알부민혈증이 발생되면 심부전이나 허혈성 심장 질환의 발병이 증가하거나 재발하는 위험이 높아진다고 보고<sup>4, 33)</sup>되고 있다. 이러한 이유가 어떠한 기전에 의한 것인지 아직 확실하지 않으나 저알부민혈증 또는 영양 실조 자체가 심장 질환을 악화시키거나 또는 반대로 심장 질환이나 심부전이 발생되면 이차적으로 영양 실조가 초래될 수 있는 것으로 추정되고 있다. 그러나 혈청 알부민 농도는 단백질 섭취량 뿐만 아니라 다른 비영양학적 요인에 의해서도 좌우되는데 특히 체내 염증반응이 있는 경우 음성(negative)으로 반응하는 급성 반응(acute phase response) 물질이어서 혈중 농도가 급격히 감소할 수 있다. 실제 투석 환자들에서 전신성 염증 반응 현상으로 IL-6나 TNF- $\alpha$ 와 같은 싸이토카인의 분비가 증가할 수 있는데<sup>4-7)</sup> 이러한 싸이토카인의 영향으로 식욕 감소와 아울러 체내 단백질의 분해가 촉진되어 저알부민혈증과 영양 실조로 진행할 수 있다.

혈액 및 복막투석 환자들에서 혈청 알부민 농도와 급성 반응의 지표인 C-reactive protein(CRP) 사이에 유의한 역상관계가 있으며 CRP가 높은 환자일수록 영양 실조의 빈도가 높은 것으로 보고<sup>4-7)</sup>되고 있어서 영양 실조의 발생요인으로서 전신적 염증 반응(systemic inflammatory reaction, SIR)의 중요성이 강조되고 있다. 이러한 사실들을 근거로 최근에는 심부전 환자에서의 영양 실조와 심혈관 질환의 상호 연관성에는 SIR에 의한 염증 촉진 싸이토카인이 중심적인 매개 역할을 담당한다는 가설<sup>4, 5, 7, 33)</sup>이 대두되고 있으나 아직 뚜렷이 정립되어 있지 않은 상태이다. 실제로 정상인을 대상으로 한 임상 연구에서 전신성 염증반응의 한 척도인 CRP가 관상 동맥 질환의 중요한 위

혈 예측 인자임이 증명된 바 있으며 투석 환자들에서 CRP는 영양 실조와 더불어 중요한 독립적인 사망 예측 인자로 인지<sup>6-9)</sup>되고 있다.

본 연구에서도 혈청 알부민은 경동맥 내막-중간막 면적과 음의 상관관계를 나타내고 있으며 혈청 CRP는 양의 상관 관계를 보이고 있고 저알부민혈증 환자의 경동맥 내막-중간막 두께, 내막-중간막 면적, 플라크 등 관상 동맥 질환의 가능성이 있는 지표가 정상 알부민치를 가진 환자에 비해 유의하게 차이를 보이고 있고 CRP를 정상치와 상승한 환자로 구분하여 비교한 결과 같은 차이를 보이고 있으며 다변량 회귀 분석상 경동맥 내막-중간막 두께에 영향을 미치는 인자는 나이가 많을수록, C-reactive protein(CRP)이 높을수록, 기존에 심혈관질환이 있는 경우 및 혈청 알부민이 낮은 경우의 순으로 나타났으나 대상 환자들의 nPCR, 건제중에 따른 경동맥 초음파 소견은 차이를 보이지 않아 복막투석 환자들의 관상 동맥경화증의 기전으로 영양 상태 보다는 염증성 반응이 더 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 그러나 CRP치가 정상 범위내에서 근소한 차이로 구분되어졌기 때문에 영양 상태나 염증 반응 중 어느 것이 더욱 더 동맥경화증 발생에 중요하게 작용하는지는 전향적 연구로 보다 많은 환자들을 대상으로 하여 anthropometric measurement, Bioimpedence analysis, 주관적 포괄 평가법(Subjective global assessment) 등의 영양 상태의 측정과 TNF- $\alpha$ , 각종 cytokine 등의 염증반응 인자의 측정이 필요할 것으로 사료된다.

이상의 결과로 복막투석 환자에서 고해상도 초음파를 이용한 경동맥 내막-중간막 두께 등의 측정은 심혈관계 질환 유무를 예측할 수 있는 비침습적 검사가 될 수 있다고 사료되며 저알부민혈증 및 높은 C-reactive protein과 같은 만성 염증 지속 상태가 죽상 동맥 경화증의 발생을 증가시킨다고 가정할 수 있다.

**= Abstract =**

**Relationship between Inflammatory Markers and High Resolution B-mode Carotid Artery Ultrasonography in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis(CAPD) Patients**

Hyun-Yong Song, M.D.<sup>\*</sup>, Young-Soo Song, M.D.  
Chul-Woo Ahn, M.D., Shin-Wook Kang, M.D.  
Kyu-Hun Choi, M.D., Sung-Kyu Ha, M.D.  
Hyun-Chul Lee, M.D., Ho-Yung Lee, M.D.  
and Dae-Suk Han, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Konyang University<sup>\*</sup>,  
Department of Internal Medicine,  
Institute of Kidney Disease, College of Medicine,  
Yonsei University, Seoul, Korea*

**Background :** Continuous ambulatory peritoneal dialysis(CAPD) patients with low albumin(LA) and signs of inflammation reflected by increased C-reactive protein(CRP) level have an increased mortality, but the mechanism of this phenomenon is not clear yet.

**Methods :** To answer whether LA and inflammation also enhance cardiovascular risk in CAPD patients, we performed cross sectional study measuring carotid artery intima-media thickness(IMT), calculated intima-media area(cIM area) and the presence of plaque by high-resolution B-mode ultrasonography in 93 non-diabetic CAPD patients.

**Results :** Patients with coronary artery disease (CAD, n=8) had significantly increased IMT( $0.79 \pm 0.21$  mm vs.  $0.60 \pm 0.11$  mm,  $p < 0.05$ ) and higher prevalence of carotid plaques(75.0% vs. 63.5%) compared to the non-CAD patients. Significant inverse correlation was observed between serum albumin (SA) level and cIM area( $r = -0.27$ ,  $p < 0.05$ ). Those patients with LA(SA  $< 3.5$  g/dL) had significantly increased IMT compared to non-LA patients( $0.67 \pm 0.15$  mm vs  $0.61 \pm 0.12$  mm,  $p < 0.05$ ). Prevalence of carotid plaques was also significantly higher in LA patients (68.0% vs. 55.8%,  $p < 0.05$ ). CRP level revealed a significant positive correlation with cIM area( $r = 0.21$ ,  $p < 0.05$ ). Patients with high CRP( $\geq 0.8$  mg/dL, n=18) had higher prevalence of carotid plaques (65.8% vs. 50.0%,  $p < 0.05$ ) compared to those patients with CRP  $< 0.8$  mg/dL, but IMT and cIMT area were not different. By multivariate logistic regression analysis, old age, high CRP, history of CAD and low SA



were the independent risk factors affecting IMT.

**Conclusion :** Our study strongly suggests that low albumin and chronic inflammatory state of CAPD patients could be associated with increasing atherosclerotic cardiovascular disease. (**Korean J Nephrol** 2002;21(2):285-294)

**Key Words :** Continuous ambulatory peritoneal dialysis, Albumin, C-reactive protein, Carotid artery intima-media thickness, atherosclerosis

### 참 고 문 헌

- 1) U.S Renal Data System : Patient mortality and survival. *Am J Kidney Dis* **28**:S79-92, 1996
- 2) U.S Renal Data System : Patient mortality and survival. *Am J Kidney Dis* **26**:S69-84, 1995
- 3) Raine AEG, Margritter R, Bruner FP, Brunner FP, Erich JHH, Geelings W, Laudais P, Loirat C, Mallick NP, Selwood NH, Tufveson G. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* **7**(Suppl 2):7-35, 1992
- 4) Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T : Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* **55**:1899-1911, 1999
- 5) Kaysen GA, Stervenson FT, Depner TA : Determination of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **29**:658-668, 1997
- 6) Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R : Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease. *JAMA* **279**:1477-1482, 1988
- 7) Zimmermann J, Herringer S, Pruy A, Metzger T, Wanner C : Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* **55**:648-658, 1999
- 8) 권건호, 노현진, 박형천, 이인희, 강신욱, 최규현, 하성규, 이호영, 한대석 : 지속성 외래 복막투석 환자에서 이환율과 사망률의 예측인자로서 혈청 알부민의 의의. *대한신장학회지* **16**:290-301, 1997
- 10) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R : Intimal plus medial thickness of arterial wall : a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* **74**:1399-1406, 1986
- 11) Kim KE, Onesti G, Swartz CD : Hemodynamics of hypertension in uremia. *Kidney Int* **7**(Suppl 2):155-162, 1975
- 12) Parnetti L, Bottiglieri T, Lowenthal D : Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases. *Aging(Milano)* **9**:241-257, 1997
- 13) Avran MM, Sreedhara R, Patel N, Chattopadhyay J, Thu T, Fein P : Is an elevated level of serum lipoprotein(a) a risk factor for cardiovascular disease in CAPD patients? *Advances in Peritoneal Dialysis* **12**:266-271, 1996
- 14) Bartens W, Nauck M, Schollmyer P, Wanner C : Elevated lipoprotein(a) and fibrinogen levels increase the cardiovascular risk in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* **16**:27-33, 1996
- 15) Bertran L : Hyperlipidemia in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* **32**(Suppl 3):S142-156, 1998
- 16) Lowrie EG, Lew NL : Death risk in hemodialysis patients : the predicted value of commonly measured variables and an elevation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* **15**:458-482, 1990
- 17) Massry SG, Smogorzewski M : Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol* **14**:219-231, 1994
- 18) Olmer M, Renucci JE, Planells R, Bouchouareb D, Purgus R : Preliminary evidence for a role of apolipoprotein E alleles in identifying haemodialysis patients at high vascular risk. *Nephrol Dial Transplant* **12**:691-693, 1997
- 19) Eggertsen G, Heimbürger O, Stenvinkel P, Berglund L : Influence of variation at the apolipoprotein E locus on lipid and lipoprotein levels in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* **12**:141-144, 1997
- 20) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE : Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction the Rotterdam Study. *Circulation* **96**:1432-1437, 1997
- 21) Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes F, Gerald R : Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease : The Edinburgh Artery Study. *J Cerebral Circulation* **28**:348-353, 1997
- 22) U.S Renal Data System : Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3,399 incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **20**(Suppl 2):S32-38, 1992
- 23) Rostard SG, Kirk KH, Rustsky EA : Diagnosis associated ischemic heart disease : Insights from coronary angiography. *Kidney Int* **25**:653-659, 1984

- 24) Reis G, Marcovitz PA, Leichtman AB, Merion RM, Fay WP, Werns SW, Armstrong WF: Usefulness of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* **75**:707-710, 1995
- 25) Salonen JT, Salonen R: Ultrasonographically assessed carotid artery morphology and risk of coronary heart disease. *Atheroscler Thromb* **11**: 1245-1249, 1991
- 26) Mitchell JRA, Schwartz JC: Relationship between arterial disease in different sites: A study of the aorta and coronary, carotid and iliac arteries. *BMJ* **5288**:1293-1301, 1962
- 27) 박태선, 이길홍, 임성희, 이승호, 백홍선, 정경호: 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서 경동맥 초음파로 측정된 경동맥 중막-내막 두께와 죽상 경화증 위험인자와의 관계. *당뇨병* **20**:145-152, 1996
- 28) Bonithon-Kopp C, Ducimetiere P, Touboul PJ, Feve JM, Billaud E, Courbon D, Heraud V: Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening. *Circulation* **89**:952-954, 1994
- 29) 송준호, 김경아, 이창근, 박경수, 이승우, 김문재: 말기 신부전 환자에서 동맥 경화증의 임상적 지표와 고해상도 B 모드 경동맥 초음파 소견의 상관성. *대한신장학회지* **19**:285-295, 2000
- 30) Avram MM, Goldwasser P, Erroa M, Fein PA: Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: The importance of prealbumin and other nutritional and metabolic markers. *Am J Kidney Dis* **23**:91-98, 1994
- 31) Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M, Morrison HI, Mao Y, Copleston P, Jeffery JR, Kjellstrand CM: Hemodialysis versus peritoneal dialysis: A comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis* **30**:334-342, 1997
- 32) Bloembergen WE, Port FK, Mauger FA, Wolfe RA: A comparison of cause of death between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* **6**:184-191, 1995
- 33) Bergstrom J, Lindholm B: Malnutrition, cardiac disease and mortality: An integrated point of view. *Am J Kidney Dis* **32**:834-841, 1998
- 34) Heimberger O, Jogestrand T, Wang T, Lindholm B, Stenvinckel P: High transport rate in patients starting PD is related to early signs of atherosclerosis. (Abstract) *Perit Dial Int* **19**(suppl 1): S7, 1999