



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

전신성 홍반성 루푸스 환자의 경동맥  
내막-중막 두께와 심혈관계 위험인자 분석

아주대학교대학원

의학과/의학전공

고보람

전신성 홍반성 루푸스 환자의 경동맥  
내막-중막 두께와 심혈관계 위험인자 분석

지도교수 탁 승 제

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2011 년 7 월

아 주 대 학 교 대 학 원

의학과/의학전공

고 보 람

고보람의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 탁 승 제 인

심사위원 최 소 연 인

심사위원 서 창 희 인

아주대학교대학원

2011년 6월 23일

-국문 요약-

## 전신성 홍반성 루푸스 환자의 경동맥 내막-중막 두께와

### 심혈관계 위험인자 분석

**목적 :** 전신성 홍반성 루푸스(이하 루푸스)는 주로 가임기의 젊은 여성에게 많이 나타나는 자가면역 질환으로 정상인에 비해 조기에 죽상경화증이 발생하며 이는 루푸스 환자 사망의 중요한 원인이라고 알려져 있다. 이에 심혈관계 질환이 없는 루푸스 환자에서 죽상경화의 진행을 보여주는 경동맥 내막-중막 두께와 경동맥 플라크를 측정하여 정상인과 비교해보고 루푸스 질병 활성도를 나타내는 인자와의 관련성을 알아보하고자 한다.

**재료 및 방법 :** 아주대학교 병원 류마티스 내과에서 미국 류마티스 학회에서 1982 년 개정된 루푸스 진단 기준에 맞는 여성 환자 109 명, 나이가 일치하는 정상인 여성 52 명을 선별하여 경동맥 내막 중막 두께 및 경동맥 플라크를 측정 비교하고, 심혈관계 질환의 전통적인 위험인자와 루푸스 질병 활성도를 나타내는 인자와의 관계를 분석하였다.

**결과 :** 루푸스 환자의 경동맥 내막-중막 두께는  $0.411 \pm 0.083\text{mm}$  로 정상인의  $0.321 \pm 0.081\text{mm}$  보다 유의하게 높았다( $p < 0.01$ ). 경동맥 플라크는 관찰되지 않았다. 경동맥 내막-중막 두께는 환자의 나이( $r=0.45$ ,  $p < 0.01$ ), 체질량 지수( $r=0.33$ ,  $p < 0.05$ ), 허리-엉덩이 둘레비( $r=0.28$ ,  $p < 0.05$ ), 와 유의한 상관 관계를 보였고 정상인에서는 나이, 체질량 지수만 유의한 관계가 있었다. 루푸스 질병활성도와 유의한 상관관계를 보였고, 아스피린을 복용하고 있는 환자에서 경동맥 내막-중막 두께가 낮게 나타났다.

**결론** : 루푸스 환자는 정상인보다 죽상경화가 좀 더 이르게 나타나므로 조기 진단과 치료를 위한 노력이 필요하며 루푸스 질병활성도를 낮추는 것이 죽상경화 진행 예방에 도움이 되겠다.

---

**핵심어** : 전신성 홍반성 루푸스, 심혈관질환, 죽상경화, 질병활성도



## 차 례

국문요약 .....	i
차례 .....	iii
표차례 .....	iv
그림차례 .....	v
I. 서론 .....	1
II. 연구대상 및 방법 .....	3
A. 대상환자.....	3
B. 경동맥 내막-중막 두께 측정 .....	3
C. 통계 .....	4
III. 결과 .....	5
IV. 고찰 .....	15
V. 결론 .....	21
참고문헌 .....	22
영문요약 .....	25

## 표 차례

Table 1. Cardiovascular risk factors and carotid IMT between patients with SLE and normal control	8
Table 2. Clinical characteristics and biochemical assessments of SLE(n=109)	9
Table 3. Univariate regression analysis for carotid IMT	10
Table 4. Multiple linear regression analysis for carotid IMT	11
Table 5. Comparison of carotid IMT according to manifestation of SLE	12



## 그림 차례

Fig. 1. Correlation between carotid intima-media thickness(IMT) and age..... 13

Fig. 2. Correlation between carotid intima media thickness(IMT) and body mass  
index(BMI)  
..... 14



## I. 서론

전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE, 이하 루푸스)는 주로 가임기의 젊은 여성에게 많이 나타나는 자가면역질환으로 만성 염증으로 인하여 열, 피로, 체중감소 등의 비전형적인 증상을 비롯하여 피부발진, 관절염, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 신장염, 중추 신경계의 이상 등 다양한 증상이 나타나는 질환이다.

여성 루푸스 환자, 특히 45 세 이하의 환자는 같은 나이의 정상인에 비해 고혈압(Manzi et al., 1999), 심근경색(Ward, 1999), 뇌경색(Ward, 1999) 등의 심혈관계 질환을 조기에 경험하며 이는 루푸스 환자 사망의 중요한 원인이라고 알려져 있다. 루푸스 환자에서 심근경색의 빈도는 일반인에 비해 10 배가 높으며 특히 루푸스를 가진 35 세에서 44 세 사이의 여성의 경우 루푸스를 가지지 않은 집단에 비해 52 배의 심근경색 발생률을 나타낸다고 한다(El-Magadmi et al., 2004).

루푸스 환자에서 조기에 죽상경화증이 일어나는 원인은 아직 명확하지 않고 전통적인 위험인자 만으로는 설명하기 힘들다는 것이 공통된 의견이다. 그래서 전신적인 만성적 염증, 자가항체의 존재, 혈관내피 세포의 활성화와 면역 억제 치료 등이 관련이 있을 것으로 제시되고 있다. C-반응 단백질(C-reactive protein, CRP)의 상승이 동반되는 만성 염증이 죽상경화를 일으킨다고 알려져 있는데(Libby et al., 2002), 루푸스 환자에서 C-반응 단백질이 증가되어 있어 죽상경화를 촉진시킬 가능성도 있다.

스테로이드 치료는 심혈관계 질환의 위험인자인 당뇨, 고혈압, 고지혈증 등을 일으키는 부작용으로 죽상경화를 촉진시킬 것으로 생각되지만 염증을 줄임으로써 예방효과가 있을 거라는 의견도 있다. 지금까지의 보고는 촉진(Wei et al., 2004), 예방(Roman et al., 2003), 영향이 없다(Asanuma et al., 2003)는 등 다양한 결과를 보여주고 있다.

죽상경화를 조기에 발견하는 것은 심혈관질환 고위험군을 미리 찾아내 조기에 치료할 수 있어 매우 중요하다. 경동맥의 내막-중막 두께와 플라크는 죽상경화를 조기에 발견하는 방법으로 향후 심혈관계 질환의 발생을 예측한다고 알려져 있고(Poredos, 2004), 재현성이 높고 손쉬운 방법으로 임상에서 많이 쓰여지고 있다.

본 연구에서는 심혈관계 질환의 위험인자가 없는 여성 루푸스 환자를 대상으로 경동맥 내막-중막 두께를 측정하여 정상인과 비교하고 루푸스 환자에서 나타나는 임상증상, 자가면역항체, 약제 등과의 관련성을 알아보려고 하였다.

## II. 대상 및 방법

### A. 대상 환자

아주대학교 병원 류마티스 내과에 내원한 여성 루푸스 환자 109 명과 나이가 유사한 정상인 52 명을 대상으로 하였다. 루푸스 환자는 모두 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology:ACR)의 진단기준을 만족하였으며 이 중 심혈관질환의 과거력이 있거나 악성질환, 심부전, 말초혈관질환 등이 있는 환자는 제외하였다. 심혈관 질환의 위험인자인 흡연력, 고혈압, 당뇨의 과거력, 가족력, 폐경 여부 등을 조사하였다.

모든 환자와 대조군에서 체질량지수(body mass index: BMI), 허리-엉덩이둘레비(waist-hip ratio: WHR)를 측정하였다. 환자군에서 혈색소, 백혈구, 혈소판, 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate: ESR), C-반응 단백, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지질단백, 저밀도 지질단백을 측정하였다. 항핵항체(anti-nuclear antibody: ANA), C3, C4, 항 DNA 항체(anti-double strand DNA: antidsDNA)를 측정하였으며 의무기록지를 후향적으로 조사하여 과거력, 질병이환기간, 스테로이드 총사용량, 사용 약제 등을 알아보았다. 루푸스 질병활성도(Systemic lupus erythematosus disease activity index:SLEDAI)는 경동맥 내막-중막 두께와 플라크를 측정하기 직전에 측정하였다.

### B. 경동맥 내막-중막 두께와 플라크 측정

경동맥 내막-중막 두께는 GE 사의 Logiq P6 pro 의 11 MHz linear transducer 를 사용하였으며 좌우 각각 B mode scan 을 이용하여 장축의 영상을 얻어 경동맥 분기점을 확인한 후 10mm 상방부터 10mm 간격으로 3 부분을 측정하여 평균값을 취하였다. 경동맥 플라크는 주변부보다 50% 이상 혈관내로 돌출된 부분으로 정의하였다.

### C. 통계

정상인과 루푸스 환자의 경동맥 내막-중막 두께를 비교하기 위해 독립 변수 t-test 를 사용하였고 루푸스 환자에서 내막-중막 두께에 영향을 미치는 변수를 알아보기 위해 Pearson correlation test 와 다변량 회귀분석을 이용하였다. 통계는 SPSS v11.5 를 이용하여 수행하였으며 p 값이 0.05 이하일 때를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.



### III. 결 과

#### A. 환자의 임상특성

루푸스 환자 109명의 평균 연령은  $38.8 \pm 7.0$ 세 로 정상 대조군의 평균 연령  $36.9 \pm 5.5$ 세와 차이가 없었다. 평균 체질량 지수는  $21.09 \pm 2.76$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), 허리-엉덩이 둘레비는  $0.809 \pm 0.063$  로 정상 대조군과 차이가 없었다. 흡연력은 루푸스 환자의 2.8%에서 나타났고 고혈압은 3.7%의 환자가 갖고 있었다. 당뇨가 있는 환자는 없었다. 심혈관 질환의 가족력은 루푸스 환자의 19.3%, 정상인의 30.8%에서 갖고 있었으나 양 군간의 차이는 없었다. 루푸스 환자에서 9.2%, 정상인의 1.9%에서 폐경을 경험하였다(Table 1).

루푸스 환자의 임상 증상 중 관절통이 41.3%에서 나타났고 구강 궤양이 17.4%의 환자에서 보였다. 루푸스 신염은 12.8%의 환자에서 보였고 장막염은 2명의 환자에서 나타났다. 적혈구 침강항체 속도는  $22.0 \pm 18.38$  mm/hr, C-반응 단백은  $0.17 \pm 0.34$  mg/dL 로 정상 소견이었다. 비타민 D는 평균  $12.69 \pm 8.63$  ng/ml 이었다. 항 카디오리핀 항체는 측정된 97명의 환자 중 25명에서 양성 소견을 보였고 루푸스 항응고항체는 96명 중 10명에서 양성으로 나왔다(Table 2).

평균 루푸스의 이환 기간은 평균  $6.43 \pm 4.45$ 년이었고 SLEDAI는  $4.28 \pm 3.11$ 로 경미한 질병활성도를 보였다. 루푸스 환자의 95%에서 하이드록시클로로퀸(Hydroxychloroquine)을 사용하고 있었으며 28%는 비스테로이드성 항염증제를 복용하고 있었다. 아자티오프린(azathioprin)을 사용한 경험이 있는 환자는 9.2%, 싸이클로스포린(cyclosporine)은 4.6%의 환자가 복용한 경험이 있었다. 싸이클로포스파마이드(cyclophosphamide)는 5.5%의 환자가 복용한 적이 있었고 마이코페놀레이트 모페틸(Mycophenolate mofetil)은 7.3%의 환자가 복용 경험이 있었다. 아스피린(aspirin)은 14.7%의 환자에게 투여중이었고 안지오텐신 전환효소

억제제(angiotension converting enzyme inhibitor) 나 안지오텐신 수용체 차단제(angiotension receptor blocker)를 복용하고 있는 환자는 17명(15.6%)이었다. 스테로이드 총량의 평균은  $10.40 \pm 16.91$ (g)이었다(Table 2)

### B. 경동맥 내막-중막 두께와 플라크

루푸스 환자의 경동맥 내막-중막 두께는  $0.411 \pm 0.083$ mm로 정상대조군의  $0.322 \pm 0.081$ mm보다 통계적으로 유의하게 높았다(Table 1). 경동맥 플라크가 관찰된 환자는 없었다.

### C. 경동맥 내막-중막 두께와 심혈관 위험인자 및 임상양상과의 상관관계 분석

루푸스 환자군과 정상인에서 경동맥 내막-중막 두께는 나이(환자군  $r=0.45$ ,  $p<0.001$ , 정상대조군  $r=0.54$ ,  $p<0.001$ )와 상관관계를 보였다(Fig.1). 체질량 지수도 루푸스 환자군( $r=0.33$ ,  $p<0.05$ ), 정상대조군( $r=0.39$ ,  $p<0.05$ )에서 경동맥 내막-중막 두께와 연관성이 있음을 관찰할 수 있었다(Fig.2) 루푸스 환자군에서는 허리-엉덩이 둘레비( $r=0.28$ ,  $p<0.05$ )와 도 상관관계를 보였으나 정상인에서는 보이지 않았다.

루푸스 환자군에서 경동맥 내막-중막 두께는 루푸스의 질병활성도( $r=0.19$ ,  $p<0.05$ )와 아스피린 사용유무( $r=0.23$ ,  $p<0.05$ )와 상관관계를 보였다.와 루푸스 이환 기간, 투약 이력, 총 스테로이드 사용량 등과는 상관관계를 보이지 않았다(Table 3).

다중회귀분석을 실시했을 때 나이( $p<0.001$ ), 체질량 지수( $p<0.05$ ), 루푸스 질병활성도( $p<0.05$ )가 연관성을 보였으며 허리-엉덩이 둘레비( $p=0.337$ )와 아스피린 복용 유무( $p=0.081$ )는 경동맥 내막-중막 두께와 연관성을 보이지 않았다(Table4).

루푸스의 질병 경과에 따라 경동맥 내막-중막 두께가 차이가 있는지를

비교해보았다. 항dsDNA항체, 항카디오리핀 항체, 루푸스 항응고항체의 유무에 따라서 경동맥 내막-중막 두께는 차이를 보이지 않았다. 스테로이드 총복용량, 질병이환기간에 따라서도 차이가 없었지만 루푸스 질병활성도가 4이상인 군과 그 미만 군을 비교하였을 때 4이상인 군에서 증가하는 경향을 보였으며( $p=0.068$ ) 아스피린을 복용하고 있는 군에서 경동맥 내막-중막 두께가 낮은 것을( $p<0.05$ ) 발견할 수 있었다(Table5).





Table 1. Cardiovascular risk factors and carotid IMT between patients with SLE and normal control

	SLE(n=109)	NC(n=52)	<i>p</i> value
Age, years	38.8±7.0	36.9±5.5	NS
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.09±2.76	21.07±2.26	NS
W/H ratio	0.81±0.062	0.80±0.051	NS
Smoker, %	2.8	0	NS
Hypertension, %	3.7	1.9	NS
Diabetes mellitus, %	0	0	NS
Family history of CVD, %	19.3	30.8	NS
Postmenopausal, %	9.2	1.9	NS
Carotid IMT, mm	0.411±0.083	0.322±0.081	<0.01

SLE: systemic lupus erythematosus, NC: normal control, BMI: body mass index, W/H ratio: waist-hip ratio, IMT: intima media thickness, CVD: cardiovascular disease, NS: not significant

Table 2 Clinical characteristics and biochemical assessment of SLE(n=109)

	Mean ± SD or n(%)
Oral ulcer	19(17.4)
Malar rash	16(14.7)
Alopecia	17(15.7)
Arthritis	45(41.3)
Photosensitivity	6(5.5)
Renal disease	14(12.8)
Serositis	2(1.8)
Hemoglobin, g/dL	12.4±1.41
Leukocyte, /uL	5546±2036
Lymphocyte, /uL	1589±774
Platelet, x10 <sup>3</sup> /uL	217±65.54
ESR, mm/hr	22.0±18.38
CRP, mg/dL	0.17±0.34
Complement 3, mg/dL	100.02±26.63
Complement 4, mg/dL	20.17±7.95
25-OH-Vitamine D, ng/ml	12.69±8.63
Total cholesterol, mg/dL	158.12±33.90
Triglyceride, mg/dL	98.23±65.95
HDL, mg/dL	53.17±14.27
LDL, mg/dL	85.32±29.47
Anti-dsDNA antibody	38(34.9)
Anticardiolipin antibody(n=97)	25(25.8)
Lupus anticoagulant(n=96)	10(10.5)
Disease duration, years	6.43±4.45
SLEDAI	4.28±3.11
Hydroxychloroquine, current use	104(95.4)
NSAID, current use	31(28.4)
Azathioprine use(any time)	10(9.2)
Cyclosporine use(any time)	5(4.6)
Cyclophosphamide use(any time)	6(5.5)
Mycophenolate mofetil use(any time)	8(7.3)
Aspirin, current use	16(14.7)
Statin, current use	4(3.7)
ACEI or ARB, current use	17(15.6)
Steroid total dose, g	10.40±16.91

ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, SLEDAI: systemic lupus erythematosus disease activity index, ACEI: angiotension converting enzyme inhibitor, ARB: angiotension receptor blocker

Table3. Univariate regression analysis for carotid IMT

	Patients(n=109)		Controls(n=52)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Age	0.45	<0.001	0.54	<0.001
BMI	0.33	0.001	0.39	0.004
W/H ratio	0.28	0.003	0.12	NS
Hemoglobin	-0.02	0.818		
Leukocyte	-0.11	0.236		
Platelet	0.05	0.558		
ESR	-0.01	0.886		
CRP	-0.03	0.757		
Complement3	0.02	0.871		
Complement4	-0.06	0.535		
25-OH-Vitamine D	0.07	0.535		
Total cholesterol	0.06	0.567		NA
HDL	-0.14	0.140		
LDL	0.11	0.276		
Anti-dsDNA antibody	0.01	0.583		
Anticardiolipin antibody	-0.02	0.859		
Lupus anticoagulant	-0.08	0.451		
Disease duration	-0.04	0.713		
SLEDAI	0.19	0.049		
Hydroxychloroquine use	0.02	0.813		
Aspirin use	0.23	0.015		
Total steroid dose	-0.03	0.764		

NS: not significant, NA: not applicable, IMT: intima media thickness, BMI: body mass index, W/H ratio: waist-hip ratio, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, SLEDAI: systemic lupus erythematosus disease activity index

Table4. Multiple linear regression analysis for carotid IMT

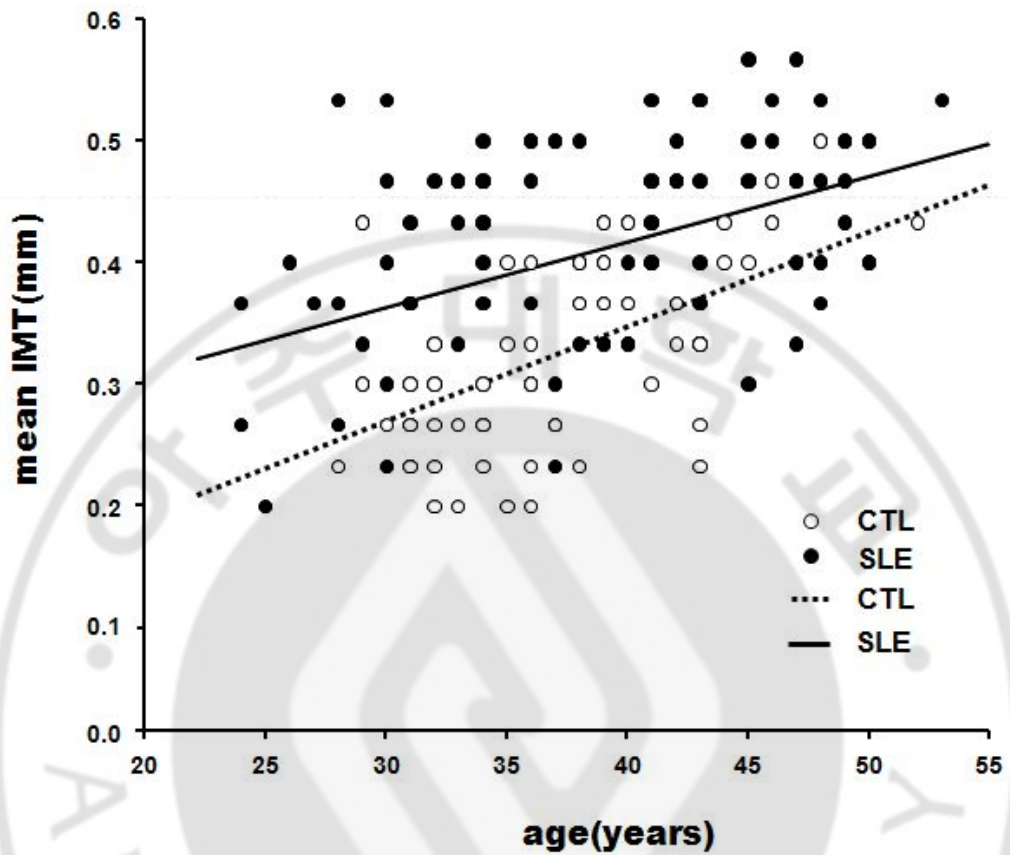
variables	Standard regression coefficient	P value
Age	0.36	<0.001
BMI	0.20	0.036
W/H ratio	0.10	0.337
SLEDAI	0.21	0.013
Aspirin use	0.15	0.081
$R^2 = 0.328$		

$R^2$ : multiple coefficient of determination, IMT: intima media thickness, BMI: body mass index, W/H ratio: waist-hip ratio, SLEDAI: systemic lupus erythematosus disease activity index

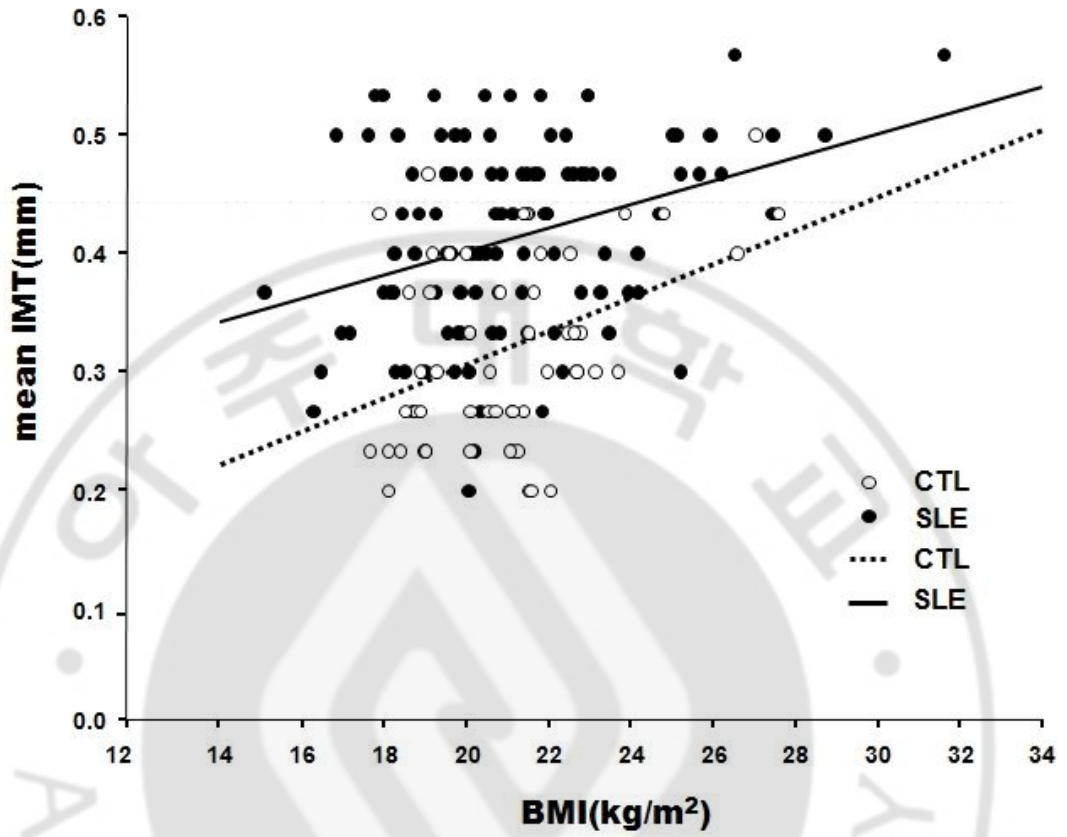
Table5. Comparison of carotid IMT according to manifestation of SLE

Features		Carotid IMT(mm)	<i>p</i> -value
Anti-dsDNA antibody	(+)	0.405±0.089	NS
	(-)	0.414±0.081	
Hypocomplementemia	(+)	0.422±0.087	NS
	(-)	0.407±0.082	
Anticardiolipin antibody	(+)	0.413±0.089	NS
	(-)	0.410±0.087	
Lupus anticoagulant	(+)	0.390±0.062	NS
	(-)	0.416±0.089	
Aspirin take	(+)	0.364±0.090	0.015
	(-)	0.419±0.802	
SLEDAI	≥4	0.422±0.084	0.068
	<4	0.393±0.080	
Total steroid dose	≥10g	0.406±0.075	NS
	<10g	0.413±0.087	
Disease duration	≥5y	0.408±0.081	NS
	<5y	0.415±0.087	

IMT: intima media thickness, SLEDAI: systemic lupus erythematosus disease activity index, g:gram, y:year, NS: not significant



**Fig. 1. Correlation between carotid intima-media thickness(IMT) and age.** In SLE patients and controls(CTL), IMT is positively correlated with age. Open circles represent controls and closed circles represent SLE patients. The dotted line represents the correlation between IMT and age in controls( $r=0.54$ ,  $p<0.001$ ). The straight line represents the correlation between IMT and age in patients( $r=0.45$ ,  $p<0.001$ ).



**Fig. 2. Correlation with carotid intima-media thickness(IMT) and body mass index(BMI).** In SLE patients and controls(CTL), IMT is positively correlated with BMI. Open circles represent controls and closed circles represent SLE patients. The dotted line represents the correlation between IMT and BMI in controls( $r=0.39, p<0.01$ ). The straight line represents the correlation between IMT and BMI in patients( $r=0.33, p<0.01$ ).

## IV. 고찰

죽상경화는 루푸스 환자의 주요 사망 원인으로 알려져 있다. 본 연구에서는 조기에 죽상경화를 진단할 수 있는 경동맥 내막-중막 두께와 플라크를 측정하였고 루푸스 환자군에서 정상인보다 죽상경화가 진행되어 있음을 밝혔다. 환자군의 내막-중막 두께의 평균은  $0.411 \pm 0.083$  mm 로 Figueroa가 보고한 0.37mm와 비슷했고(Rua-Figueroa et al., 2010) de Leeuw 등이 보고한 0.61mm(de Leeuw et al., 2009), Roman 등의 결과 0.61mm(Roman et al., 2003)보다는 낮았다. 경동맥 내막-중막 두께의 정상 범위는 인구학적으로 상당한 차이가 있고 1mm 이상이면 비정상인 것으로 간주된다(Sun et al., 2002). 본 연구에서 나타난 평균값은 정상 범위였지만 루푸스 환자에서 정상인보다 높은 결과를 보여 루푸스 환자에서 죽상경화가 좀 더 빨리 진행되고 있음을 알 수 있었다. 내막-중막 두께 외에 경동맥의 플라크 형성도 루푸스 환자에서 더 많이 나타난다는 연구결과가 있었지만(Roman et al., 2003) 본 연구에서 플라크 형성이 관찰된 환자는 없었다. 서양인에 비해 체질량지수가 낮고 고혈압의 병력, 총콜레스테롤의 증가, 저밀도콜레스테롤의 증가 등 전통적인 위험인자가 적은 것이 이런 결과를 가져온다고 할 수 있겠다.

전통적인 심혈관계 질환의 위험인자로 알려진 나이, 체질량 지수, 허리-엉덩이 둘레비가 루푸스 환자에서 경동맥 내막-중막 두께와 상관관계를



보였다. 정상인에서는 나이와 체질량 지수 만이 상관관계를 나타내었다.. De Leeuw 등은 정상인에 비해 루푸스 환자에서 나이와 내막-중막 두께가 연관성이 크다고 보고하였으며 나이가 들수록 정상인과 루푸스 환자의 내막-중막 두께의 차이가 커진다고 하였다(de Leeuw et al., 2009). 본 연구는 단면 연구로 이후 추적 관찰을 통해 정상인과 환자군에서 경동맥 내막-중막 두께의 변화를 보는 것이 필요하겠다.

루푸스 환자에서 경동맥 내막-중막 두께의 진행과 관련이 있는 인자로 루푸스 이환기간, 높은 호모시스테인 레벨 등이 제시되었고(Roman et al., 2007) 저밀도콜레스테롤, 질병 활성도, 총스테로이드 용량 및 C3의 증가가 관련이 있다는 보고도 있다(Rua-Figueroa et al., 2010). C3와 인슐린 저항성이 관련이 있고 이것이 대사증후군을 일으킨다고 알려져 있어(Muscari et al., 2000) C3가 죽상경화를 촉진시킬 수 있을 것이다. 하지만 루푸스 환자에서는 C3가 감소되어 있는 경우가 많고 본 연구에서는 내막-중막 두께와의 관련성을 찾을 수 없었다.

일반인에서는 염증반응을 나타내는 C-반응단백의 증가가 심혈관질환의 발생과 연관이 있다고 알려져 있다(Ridker et al., 1997). 하지만 루푸스 환자에서는 연관성을 찾을 수가 없다는 보고가 있다. C-반응 단백질 대부분 정상인 일반인에서는 C-반응 단백질이 심혈관질환의 위험도를 반영할 수 있지만 자가 면역에 의한 염증 반응으로 C-반응 단백질이 올라가 있는 경우가 많이 관찰되는 루푸스 환자에서는 심혈관질환의 위험도를 예측하는

인자가 될 수는 없을 것이다(Roman et al., 2003). 본 연구에서는 C-반응 단백질, 또 다른 염증 반응을 나타내는 지표인 적혈구 침강 속도 모두 정상 범위였고 경동맥 내막-중막 두께와 연관성을 찾을 수는 없었다. 또한 C-반응 단백질은 한 번 측정하였는데 긴 기간 동안 측정된 C-반응 단백질의 총량이 염증 반응을 더 잘 반영할 것이므로 단면적인 연구보다는 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다(de Leeuw et al., 2009).

항 카디오리핀 항체는 혈관 내피 세포를 활성화 시켜서 죽상 경화를 촉진시킬 것으로 생각되고 있다(Vaarala, 2000). 본 연구에서는 항 카디오리핀 항체와 경동맥 내막-중막 두께 간의 상관성을 찾을 수 없었고 이는 이전 연구와 동일한 결과이다(Manzi et al., 1999; Roman et al., 2003). 항카디오리핀 항체도 단 한 번 측정한 결과이므로 질병 이환 기간 동안 변화하는 항체의 양을 고려하는 것이 필요할 것이다.

스테로이드 치료가 루푸스 환자의 죽상 경화의 진행에 영향을 미칠 것이라는 의견은 오래 전부터 대두되었다(Petri et al., 1992). 단백질노와 경동맥 내막-중막 두께는 관련이 있고 이는 높은 질병활성도 및 많은 양의 스테로이드 사용과 관계가 있을 것이라는 보고가 있었다(Falaschi et al., 2000). 또한 일반적인 스테로이드 치료는 죽상 경화증을 유발하나 루푸스의 질병활성도가 조절된 환자에서는 스테로이드 총량이 많음에도 경동맥 내막-중막 두께와 관련이 없다는 의견도 있다(Svenungsson et al., 2001). 본 연구에서는 내막-중막 두께와 질병이환기간, 스테로이드 총량과 상관관계를

발견할 수 없었다. 질병 이환 기간이 오래 되어도 질병활성도가 낮은 환자군과 짧은 기간에 루푸스 질병 활성도가 높아서 스테로이드 용량을 많이 썼던 환자들이 혼재되어 있어 스테로이드 총량과 경동맥 내막-중막 두께간의 상관성을 발견할 수 없는 것 같다.

하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine)은 루푸스 환자에서 죽상경화를 예방하는 효과가 있다고 알려져 있다(Petri et al., 1992). 하이드록시클로로퀸이 콜레스테롤을 낮추는 효과가 있다는 보고가 있으나(Petri et al., 1994) 콜레스테롤 수치에 차이가 없어도 하이드록시클로로퀸의 효과를 볼 수 있었다(Roman et al., 2003).본 연구에서는 95.4%의 환자가 하이드록시클로로퀸을 복용하고 있었으며 이는 다른 연구(Roman et al., 2003)에서보다 높은 수치이다. 하이드록시클로로퀸의 죽상경화 예방 효과를 본 연구에서 확인할 수는 없었지만 경동맥 내막-중막 두께가 다른 연구보다 낮은 것이 하이드록시클로로퀸의 효과가 아닌가 하고 생각해 볼 수 있겠다.

아스피린을 복용하고 있는 환자는 전체의 14.7%였는데 복용군에서 경동맥 내막-중막 두께가 감소되어 있는 것을 발견할 수 있었다. 항인지질항체 증후군 여성에서 아스피린은 혈전 예방에 효과가 있는 것으로 알려져 있지만(Tektonidou et al., 2009) 항인지질항체가 없는 루푸스 환자에서는 확실한 연구 결과가 없다. 폐경전 루푸스 환자의 아스피린 복용이 이후 심혈관계 질환의 예방에 효과가 있는지 전향적인 연구가 필요하겠다.

본 연구에서 측정된 비타민 D 의 평균값은  $12.69 \pm 6.63$  ng/ml 으로 비타민 D 결핍증에 합당한 소견이었다. 다른 심혈관계 위험인자가 없는 일반인에서 비타민 D 결핍증이 그 자체로 심혈관계 질환의 위험인자가 될 수 있다는 보고가 있다(Anderson et al., 2010). 루푸스 환자는 햇볕에 노출되면 질병이 활성화 될 수 있는 특성상 자연광에 의해 비타민 D의 합성이 어려우므로 비타민 D의 보충이 심혈관계 질환을 예방하는데 도움이 될 수 있을 것이다.

루푸스는 다양한 경로로 죽상경화의 악화에 영향을 끼친다. 본 연구에서 루푸스의 자가항체, 임상양상, 염증을 나타내는 적혈구 침강속도, C-반응 단백질 각각은 경동맥 내막-중막 두께와 연관성을 보이지 않았으나 루푸스 질병 활성화도는 상관관계를 나타내었다. 죽상경화의 초기에 루푸스의 이상 면역 반응과 보체 반응 등이 동맥의 탄성도를 낮춰 죽상경화를 촉진시킨다고 알려져 있다(Selzer et al., 2004). 루푸스는 자가면역에 의해 다양한 질병 양상을 보이므로 어떤 한 단면이 심혈관계 질환의 발생을 설명할 수는 없다. 전반적인 루푸스 활성도를 줄이는 것이 죽상경화의 예방에 도움이 되겠다.

루푸스는 긴 시간 동안 호전과 악화를 반복하는 만성 질병으로 질병활성도, 검사결과, 치료 등이 매우 다양하다. 본 연구에서 죽상 경화를 나타내는 경동맥 내막-중막 두께는 루푸스 환자에서 정상인보다 증가되어 있었고 비만, 나이 등의 전통적 위험인자와 루푸스 질병활성도, 아스피린 복용 유무가 연관성이 있음을 밝힐 수 있었다. 루푸스 환자에서 증가되어

있는 경동맥 내막-중막 두께가 추후 심혈관계 질환의 발생에 어떤 영향을 미치는지 전향적인 연구가 필요하겠다.



## V. 결 론

심혈관계 질환이 없는 루푸스 환자에서 경동맥 내막-중막 두께는 동일 연령의 정상대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었다. 내막-중막 두께는 환자의 나이, 체질량 지수, 허리-엉덩이 둘레비와 유의한 상관관계가 있었고 루푸스 질병활성도, 아스피린 복용유무와 관련이 있었다. 정상인에 비해 루푸스 환자에서 죽상 경화가 이르게 나타나므로 조기 진단과 치료를 위한 적극적인 노력이 필요하고 루푸스 질병활성도를 조절하는 것이 죽상경화 예방에 도움이 될 것이다.

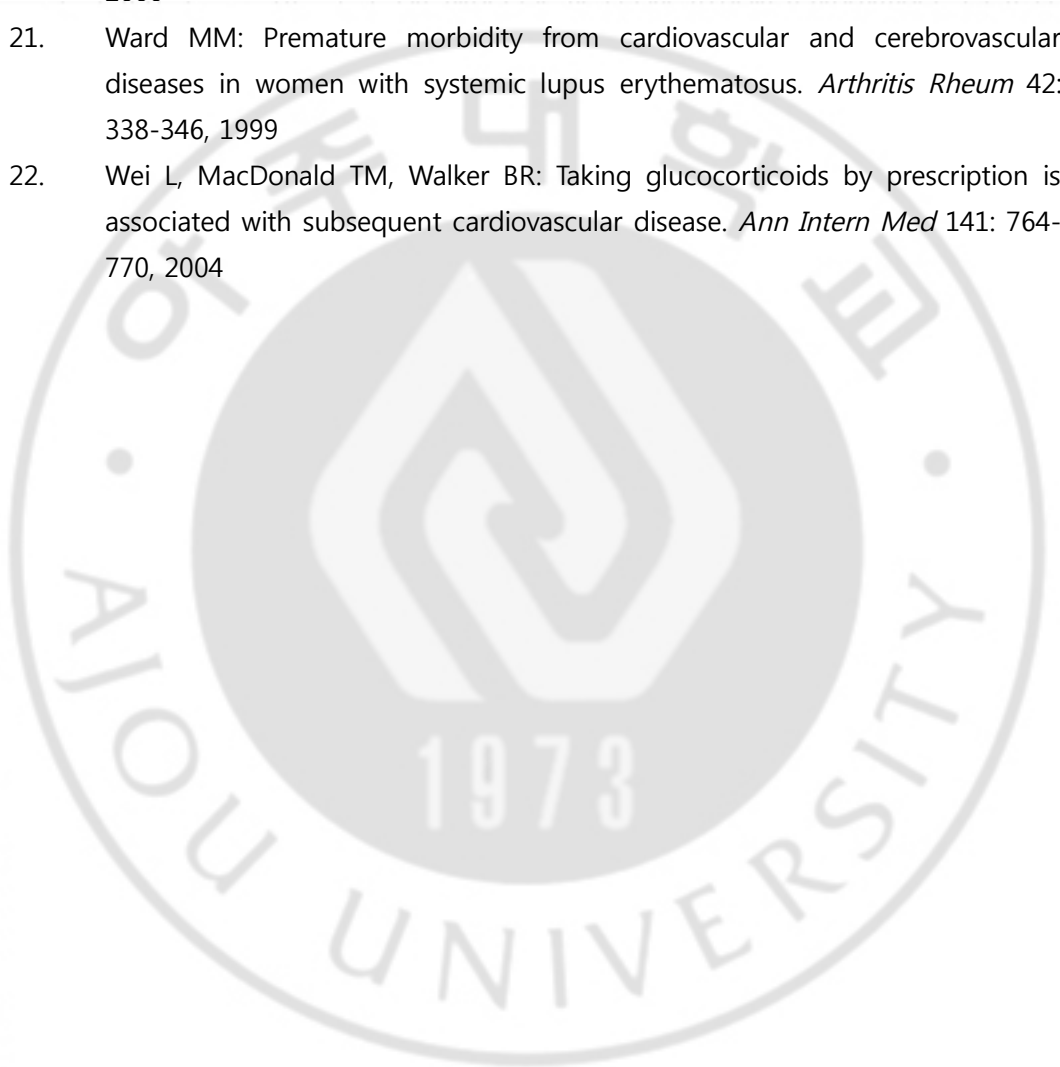
## 참고문헌

1. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, Lappe DL, Muhlestein JB: Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 106: 963-968, 2010
2. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, Linton MF, Raggi P, Stein CM: Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 349: 2407-2415, 2003
3. de Leeuw K, Smit AJ, de Groot E, van Roon AM, Kallenberg CG, Bijl M: Longitudinal study on premature atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis* 206: 546-550, 2009
4. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, Bernstein RM, Bruce IN: Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* 110: 399-404, 2004
5. Falaschi F, Ravelli A, Martignoni A, Migliavacca D, Sartori M, Pistorio A, Perani G, Martini A: Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 43: 1405-1409, 2000
6. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105: 1135-1143, 2002
7. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, Kuller LH: Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 42: 51-60, 1999
8. Muscari A, Massarelli G, Bastagli L, Poggiopollini G, Tomassetti V, Drago G, Martignani C, Pacilli P, Boni P, Puddu P: Relationship of serum C3 to fasting insulin, risk factors and previous ischaemic events in middle-aged men. *Eur Heart J* 21: 1081-1090, 2000
9. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D: Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 96: 254-259, 1994
10. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC: Risk factors for coronary

- artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 93: 513-519, 1992
11. Poredos P: Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 9: 46-54, 2004
  12. 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* 336: 973-979, 1997
  13. Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Sammaritano L, Levine DM, Davis A, Salmon JE: Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 56: 3412-3419, 2007
  14. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, Crow MK, Schwartz JE, Paget SA, Devereux RB, Salmon JE: Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 349: 2399-2406, 2003
  15. Rua-Figueroa I, Arencibia-Mireles O, Elvira M, Erausquin C, Ojeda S, Francisco F, Naranjo A, Rodriguez-Gallego C, Garcia-Laorden I, Rodriguez-Perez J, Rodriguez-Lozano C: Factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus: a 2-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 69: 1136-1139, 2010
  16. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH, Manzi S: Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 50: 151-159, 2004
  17. Sun Y, Lin CH, Lu CJ, Yip PK, Chen RC: Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors--an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis* 164: 89-94, 2002
  18. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimburger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, Witztum JL, Frostegard J: Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 104: 1887-1893, 2001
  19. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM: Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic



- lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 61: 29-36, 2009
20. Vaarala O: Autoantibodies to modified LDLs and other phospholipid-protein complexes as markers of cardiovascular diseases. *J Intern Med* 247: 381-384, 2000
  21. Ward MM: Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 42: 338-346, 1999
  22. Wei L, MacDonald TM, Walker BR: Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 141: 764-770, 2004



-ABSTRACT-

# Cardiovascular Risk Factors and Carotid Intima-Media Thickness in Systemic Erythematosus Lupus

**Bo-Ram Koh**

Department of Medical Sciences  
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Seung-Jae Tahk)

**Backgrounds:** Systemic erythematosus lupus(SLE) is autoimmune disorder known to have accelerated atherosclerosis. We have investigated accelerated subclinical atherosclerosis in SLE patients using carotid intima-media thickness(IMT) and carotid plaque, and tried to determine risk factors.

**Material and methods:** 109 female SLE patients and 52 age-and sex-matched controls were included. B-mode ultrasonography was used to measure carotid IMT and carotid plaque. Traditional risk factors for atherosclerosis and disease-related factors were recorded.

**Results:** Mean IMT of SLE was  $0.411 \pm 0.083$ mm, which is thicker than that of control

group with  $0.322 \pm 0.081$  mm. A significant correlation was found between IMT and each of age, body mass index and waist-hip ratio ( $r$  value was  $0.45 (p < 0.01)$ ,  $0.33 (p < 0.05)$  and  $0.28 (p < 0.05)$ , respectively). SLEDAI (systemic lupus erythematosus disease activity) was founded to correlate with carotid IMT. Carotid IMT was significantly lower in patients taking aspirin.

**Conclusion:** Subclinical atherosclerosis occurs prematurely in patients with SLE. These accelerated atherosclerosis were correlated with traditional risk factor and lupus disease activity.

---

Key words : Systemic lupus erythematosus, cardiovascular disease, atherosclerosis, , carotid ultrasonography, disease activity