만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화 시 C-반응단백과 폐동맥 고혈압의 관계

전북대학교 의과대학 [1]내과학교실, [2]기도개형연구실
김소리[1,2], 최영훈[1,2], 이가영[1,2], 민경훈[1,2], 박성주[1,2], 이흥범[1], 이용철[1,2], 이양근[1]

Elevated C-reactive Protein Levels are a Sign of Pulmonary Arterial Hypertension in AECOPD

So Ri Kim, M.D., Ph.D.[1,2], Yeong Hun Choe, M.D.[1,2], Ka Young Lee, M.D.[1,2], Kyung Hoon Min, M.D., Ph.D.[1,2], Seoung Ju Park, M.D., Ph.D.[1,2], Heung Bum Lee, M.D., Ph.D.[1], Yong Chul Lee, M.D., Ph.D.[1,2], Yang Keun Rhee, M.D., Ph.D.[1]
[1]Department of Internal Medicine, [2]Airway Remodeling Laboratory, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Background: In chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients, the serum levels of C-reactive protein (CRP) are elevated and an increase of CRP is more exaggerated in the acute exacerbation form of COPD (AECOPD) than in stable COPD. Pulmonary arterial hypertension is a common complication of COPD. An increased level of CRP is known to be associated with the risk of systemic cardio-vascular disorders. However, few findings are available on the potential role of CRP in pulmonary arterial hypertension due to COPD.
Methods: This study was performed prospectively and the study population was composed of 72 patients that were hospitalized due to AECOPD. After receiving acute management for AECOPD, serum CRP levels were evaluated, arterial oxygen pressure (PaO_2), was measured, and the existence of pulmonary arterial hypertension under room air inhalation was determined in the patients.
Results: The number of patients with pulmonary arterial hypertension was 47 (65.3%)., There was an increased prevalence of pulmonary arterial hypertension and an increase of serum CRP levels in patients with the higher stages of COPD (e.g., patients with stage 3 and stage 4 disease; $P<0.05$). The mean serum CRP levels of patients with pulmonary arterial hypertension and without pulmonary arterial hypertension were 37.6±7.4 mg/L and 19.9 ±6.6 mg/L, respectively ($P<0.05$). However, there was no significant difference of the mean values of PaO_2 between patients with pulmonary arterial hypertension and without pulmonary arterial hypertension statistically (77.8±3.6 mmHg versus 87.2±6.0 mmHg).
Conclusion: We conclude that higher serum levels of CRP can be a sign for pulmonary arterial hypertension in AECOPD patients. *(Tuberc Respir Dis 2008;64:125-132)*

Key Words: Pulmonary arterial hypertension, C-reactive protein, COPD, Exacerbation

서 론

만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 다양한 염증 세포와 매개체들이 관여되는 만성 염증성 폐질환이다. 병태 생리적으로는 다양한 염증 세포와 시토카인 간의 상호 작용과 이에 수반되는 수많은 연속 반응들이 COPD의 대표적인 특징인 폐 실질의 파괴 및 진행성의 기류 장애를 초래하는 것으로 이해되고 있다[1]. 또한, COPD가 일차적으로는 폐를 침범하여 나타나는 질환이지만 COPD의 만성 염증 반응은 전신적 영향을 미치고 있는 것으로 알려져 있다. 즉, 단순히 폐에 국한되는 만성 염증 질환으로 COPD를 이해하는 것보다는 전신 염증성 질환으로 받아들이자는 것이 추세이며, 많은 연구들이 이를 뒷받침하는 결과를 보이고 있다[2-4]. 이와 함께 C-반응단백(C-reactive protein, CRP)과 같은 전신 염증 표지 인자의 상승이 COPD의 중요한 특성 중 하나로

본 연구는 과학기술부의 국가지정연구실사업(R0A-2005-000-10052-0(2007)) (to Y.C.L.), 교육인적자원부의 학술조성사업(KRF-2005-201-E00014) (to Y.C.L.), 보건복지부의 보건의료기술진흥사업(A060169와 0412-CR03-0704-0001) (to S.J.P.), 전북대학교 부설 의과학연구소의 지원에 의해 이루어짐.
Address for correspondence: **Yang Keun Rhee, M.D., Ph.D.**
Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, San 2-20, Geumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju 561-180, Korea
Phone: 82-63-250-1678, Fax: 82-63-254-1609
E-mail: ryk@chonbuk.ac.kr
Received: Dec. 24, 2007
Accepted: Jan. 31, 2008

대두 되었다[5-7].

폐동맥 고혈압은 상당 수의 COPD 환자에서 이차적으로 발생하며 이는 환자의 사망률을 증가시키는 것으로 알려져 있다[8,9]. 고전적으로 COPD 환자에서의 폐동맥 고혈압의 발생 기전은 지속되는 저산소혈증에 의한 폐혈관의 수축과 폐기종으로 인한 폐혈관의 압박 및 모세혈관의 소실 등으로 이해되어 왔다[9]. 하지만, 최근 수 년 동안 이러한 관점에 대한 많은 논란이 제기되어 왔고, 실제로 Barberá 등은 정상 산소분압치가 유지되는 COPD 환자에서 이미 폐동맥의 구조적 및 기능적 변화가 있다는 것을 확인하여 보고하였고[10], Peinado 등은 경증 및 중등증의 COPD 환자들을 대상으로 한 연구에서 환자들의 폐동맥에 염증세포의 침윤이 진행되고 있다는 것을 발표하였다[11]. 또한 많은 동물 실험들은 폐동맥 고혈압의 병태 생리에 다양한 염증 인자들이 관여하는 것을 보여 주었고[12-14], 이러한 일련의 연구 결과들은 COPD 환자에서 폐동맥 고혈압의 이환에 있어 만성 염증이 혈관 개형을 포함한 병태 생리에 중요한 역할을 할 것이라는 개념을 보편화 시켰다[8,15]. 하지만, 아직까지 COPD 환자에서의 폐동맥 고혈압의 발생에 있어 전신 염증의 역할에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

C-반응단백은 대표적인 급성기 반응 물질로서 전신 감염성 또는 염증상태를 반영하는 대표적인 혈청 내 단백질 중 하나이다. 최근 연구 보고에 따르면 C-반응단백은 고혈압을 포함하는 다양한 심혈관계 질환에서 독립적 위험인자로서 작용하며[16], 혈관 내피 세포에 대해 엔도텔린-1 (endothelin-1)의 분비를 증가시키고 산화 질소 합성 효소 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)의 발현을 억제하는 직접적인 조절 효과를 가지고 있다[17,18]. 이러한 연구 결과는 C-반응단백이 혈관 내피 세포의 기능 장애를 초래하여 궁극적으로는 전신 혈관 개형 및 혈관 저항의 증가를 일으키게 될 것을 시사한다. 비록 최근 한 연구에서 안정기의 COPD 환자에서 폐동맥 고혈압을 가진 COPD 환자들이 폐동맥 고혈압을 가지지 않은 환자군보다 높은 C-반응단백 치를 보인다고 보고하였으나[19] 이러한 C-반응단백의 전신 혈관계에 대한 병태 생리적 영향이 폐혈관계에도 비슷하게 작용할 것인가에 대한 문제에 대해서는 아직 많은 연구가 필요한 상태이다.

저자들은 COPD의 안정기 시보다 높은 C-반응단백의 증가를 보이는 것으로 알려진 COPD의 급성 악화기 (AECOPD)에서 C-반응단백이 폐동맥 고혈압과의 연관성을 가지는지를 알아보기 위해 AECOPD로 입원한 환자들을 대상으로 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월부터 2006년 10월까지 전북대학교병원 호흡기·알레르기 내과에 AECOPD로 입원한 환자를 대상으로 전향적으로 연구하였다. 모집된 환자들은 GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 지침에 따라 COPD로 진단되었고, Anthonisen criteria를 만족하는 AECOPD 환자 중 입원한 환자로 구성되었고, 배제 기준에 따라 COPD를 제외한 다른 호흡기계 질환, 폐 색전증, 심부전, 악성 종양, 전신 자가 면역 질환, 폐렴을 포함한 감염 질환, 최근 수술력, 심한 내분비계 질환, 간 질환, 및 신장 질환을 가진 환자들은 제외되었다. 입원 환자는 GOLD 지침에 따라 치료받았으며, 치료 시작 2일 또는 3일째에 실내 공기로 환기 상태에서 C-반응단백 측정을 위한 채혈 검사, 동맥혈 가스 분석 검사 및 심 초음파 검사를 시행받았다. 본 연구는 전북대학교병원 임상 연구 윤리위원회의 승인을 받았고 모든 환자는 서면상으로 연구 참여에 동의하였다.

2. 동맥혈 산소분압(arterial oxygen pressure, PaO_2) 측정

동맥혈 산소분압 측정을 위한 동맥혈의 채취는 실내 공기 환기 상태에서 요골 동맥, 상완 동맥, 또는 대퇴 동맥에서 헤파린 처리된 주사기를 이용하여 시행되었고, 채혈 후 공기 노출을 차단하여 10분 이내에 Nova Stat profile 5 (Nova biomedical Corp., Waltham, MA, USA)를 이용하여 동맥혈 가스 분석을 진행하였다.

3. C-반응단백의 측정

채혈은 오전 공복 시 시행되었고, 환자들은 실내 공기 환기 상태에서 전주 정맥(antecubital vein)에서 말초 정맥혈에 대한 채혈 검사를 시행받았다. 검체는 원심 분리기를 통해 혈청을 분리하여 사용하였으며 분석 전까지 −70°C에서 냉동 보관하였다. C-반응단백은 Hitachi사의 Clinical automatic analyzer 7600 series (Model 7600-110, Hitachi High-Technology co., Tokyo, Japan)를 이용하여 정량 분석되었다.

4. 심 초음파 검사(Echocardiography)

환자의 임상 정보 및 다른 검사 결과에 노출되지 않은 2명의 전문 심장 초음파 검사자가 도플러 심 초음파 검사

를 진행하였고 1명의 심장 전문의가 초음파 검사 결과를 감수 하였다(Vivid 7 dimension and Vivid 4 dimension, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA). 우심실과 관련하여 늑막하 사방관찰로 이원적 관찰을 하여 적정한 위치에서 M 모드로 수축기 및 이완기 말의 우심실의 직경 및 면적과 우심실 자유벽의 두께, 그리고 우심실 출구의 직경 및 심실 중격 두께를 측정하였으며, 삼첨판 역류(tricuspid regurgitation, TR)는 컬러 도플러 초음파 분석으로 존재 여부를 확인하였다. 최대 삼첨판 역류 속도(maximal jet velocity of tricuspid regurgitation)는 연속형 도플러(2.5 MHz)를 이용하여 심첨부, 좌하흉골연, 그리고 늑골 하에서 측정되었다. 경삼첨판 압력차(transtricuspid pressure gradient, TTPG) 또는 우심실 수축기압(right ventricular systolic pressure)은 modified Bernoulli equation를 이용하여 구하였고, 폐동맥 고혈압은 삼첨판간 압력차 또는 우심실 수축기압이 25 mmHg 이상인 경우로 정의하였다.

5. 통계분석

통계분석은 SPSS 12.0 프로그램(version 12.0, SPSS, Chicago, IL, USA)을 사용하여 맨-휘트니(Mann-Whitney) U 검정 및 일원분산분석법(one way ANOVA)으로 처리하였다. 데이터는 평균과 표준오차로 표시하였고, p값이 0.05보다 작은 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

72명의 COPD 환자가 연구에 참여 하였고, 평균 연령은 69.5±1.0세, 성비는 17:1로 남자가 더 많았다($p<0.05$). GOLD 지침에 따른 COPD 분류에 의하면 COPD 1기부터 4기까지 각각 1명, 17명, 33명 및 21명이었고, 각 군별 비교는 2기부터 4기 환자를 대상으로 하였다. 전체 환자의 평균 흡연력은 36.3±3.1 갑년(PGYRs), 신체비만지수(body mass index, BMI)는 21.0±0.3 kg/m^2, 심혈관계 질환의 병력은 전체 환자에서 6건, 폐동맥 고혈압 환자는 전체 환자 중 47명(65.3%), 평균 동맥혈 산소분압은 80.5±3.1 mmHg, 입원 시 평균 C-반응단백 수치는 31.5±5.4 mg/L였다. COPD 각 군별로 환자의 특성을 비교했을 때 폐활량 측정치(FEV_1, FVC, FEV_1/FVC), 폐동맥 고혈압 이

Table 1. Subjects characteristics

	All patients (n=72)	COPD stage 1 (n=1)	COPD stage 2 (n=17)	COPD stage 3 (n=33)	COPD stage 4 (n=21)
Age (year)	69.5±1.0	68	71.4±1.6	70.1±1.8	67.2±1.5
Sex (M:F)	17 : 1	1 : 0	15 : 2	32 : 1	20 : 1
BMI	21.0±0.3	18.8	21.7±0.8	20.8±0.4	20.8±0.6
Smoking history (PGYRs)	36.3±3.1	10.0	33.4±7.4	37.3±4.9	38.1±4.3
CVA (events/patients)	6/72	0/1	1/17	2/33	3/21
Hypertension (persons/patients)	21/72	0/1	6/17	8/33	7/21
Diabetes mellitus (persons/patients)	10/72	0/1	2/17	4/33	4/21
FEV_1 (%)	39.1±1.8	85	57.9±2.1	38.5±1.2*	22.5±0.8*,†
FVC (%)	58.7±2.0	80	75.9±3.5	60.3±2.0*	41.1±1.9*,†
FEV_1/FVC (%)	45.0±1.0	65	52.9±1.7	44.3±1.1*	38.8±1.3*,†
PAH (persons/patients)	47/72 (65.3%)	0/1 (0%)	6/17 (35.3%)	24/33* (73.3%)*	17/21* (81.0%)*
TTPG (mmHg)	28.1±2.2	0.0	19.4±4.9	30.6±3.3	32.5±3.2
CRP (mg/L)	31.5±5.4	0.8	8.5±4.6	30.4±6.8	53.1±13.5*
PaO_2 (mmHg)	80.5±3.1	93.6	68.5±5.9	76.1±3.3	83.1±7.2

PGYRs: pack years; CVA: cardiovascular accidents; FEV_1: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; PAH: pulmonary arterial hypertension; TTPG: transtricuspid pressure gradient.
*$p<0.05$ vs. stage 2, †$p<0.05$ vs. stage 3.

환율, C-반응단백의 수치는 통계적으로 의미 있는 차이를 보였고 다른 특성들은 각 군간 차이가 없었다(Table 1). 즉, COPD 분류에 따른 중증도가 심할수록 폐동맥 고혈압의 이환율과 C-반응단백의 평균치가 증가하는 것을 알 수 있었다($p<0.05$).

2. C-반응단백의 증가와 폐동맥 고혈압 이환율의 관계

C-반응단백의 증가 정도에 따른 폐동맥 고혈압 이환율을 알아보기 위해 각 환자를 C-반응단백 수치를 기준으로 하여 세 군으로 구분하여 각 군에서의 폐동맥 고혈압 이환율을 비교하였다(Low, CRP＜1; Moderate, 1≤CRP＜3; High, CRP≥3). 세 군의 환자 수는 각각 8명(Low군), 17명(Moderate군), 47명(High군)이었고, 각 군의 폐동맥 고혈압의 이환율은 각각 37.5%, 58.8% 및 72.3%로 C-반응단백의 증가에 따라 폐동맥 고혈압 이환율이 증가하는 것을 알 수 있었다(Figure 1).

3. 폐동맥 고혈압 환자에서의 C-반응단백 및 동맥혈 산소분압

전체 환자를 폐동맥 고혈압 환자(n=47)와 폐동맥 고혈압이 없는 환자(n=25)로 구분하고 두 군간의 C-반응단백의 평균치와 동맥혈 산소분압 평균치를 비교하였다. 폐동맥 고혈압 환자군의 C-반응단백의 평균치는 37.6±7.4 mg/L로 폐동맥 고혈압이 없는 환자군의 C-반응단백 평균치(19.9±6.6 mg/L)에 비해 의미 있게 높았다(Figure 2, $p<0.05$). 하지만, 동맥혈 산소분압 평균치의 경우에는 양 군간 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Figure 3, 87.2±6.0 mmHg vs. 77.8±3.6 mmHg).

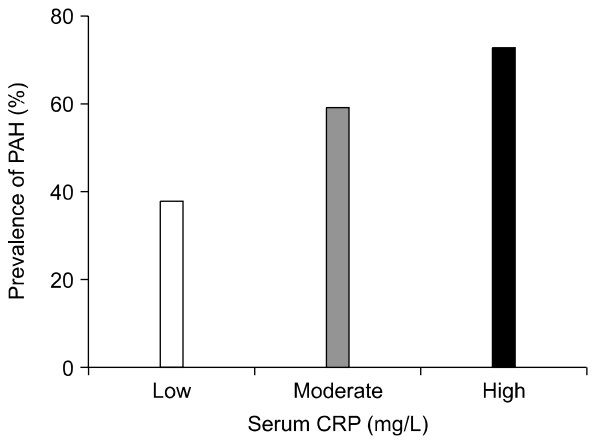

Figure 1. The prevalence of pulmonary arterial hypertension according to the increases of the serum CRP levels. The prevalence of pulmonary arterial hypertension was increased in the patients with higher serum CRP levels. Low: CRP＜1 mg/L; Moderate: 1 mg/L≤CRP＜3 mg/L; High: CRP≥3 mg/L; PAH: pulmonary arterial hypertension.

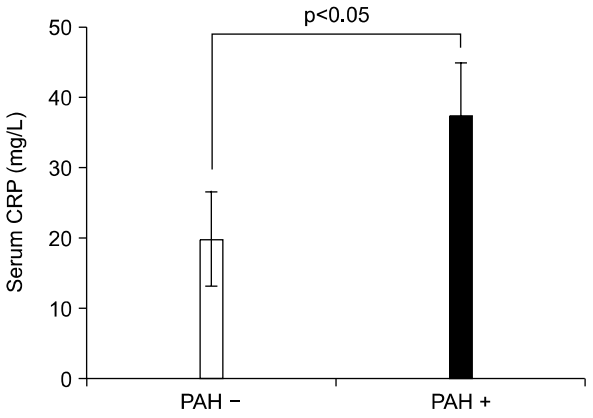

Figure 2. The mean values of serum CRP in the COPD patients with pulmonary arterial hypertension (PAH+) or without pulmonary arterial hypertension (PAH-). The serum CRP levels of PAH+ were significantly higher than those of PAH-. Bars represent mean±SEM.

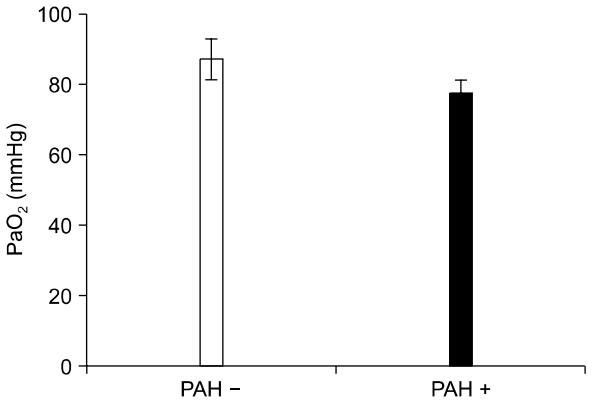

Figure 3. The mean values of PaO_2 in the COPD patients with pulmonary arterial hypertension (PAH+) or without pulmonary arterial hypertension (PAH-). There was no significant difference of PaO_2 between two groups. Bars represent mean±SEM.

고 찰

본 연구에서 저자들은 AECOPD로 입원한 환자에서 C-반응단백으로 대표되는 전신 염증 상태가 안정기 COPD 환자에서 보다 증가하며, 이러한 증가된 수치는 환자가 폐동맥 고혈압을 가지고 있는 경우 폐동맥 고혈압이 없는 환자에서 보다 더 크다는 것을 알 수 있었다. 이는 COPD에서 폐동맥 고혈압의 발생에 전신 염증이 관여한다는 이전의 연구 결과와 일치하며[19], 이러한 영향은 안정기에서 뿐만 아니라 급성 악화 시에도 유지되어 나타난다는 것을 알 수 있었다. 또한, 폐동맥 고혈압 발생에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는 동맥혈 산소분압 정도가 급성 악화로 입원한 COPD 환자에서는 폐동맥 고혈압의 이환 여부와 뚜렷한 연관성을 보이지 않는 것을 알 수 있었다.

COPD 환자에서 폐혈관 변화는 질병의 자연경과 중 초기에 시작되는 혈관벽의 비후를 특징으로 한다. 동맥 내막의 비후가 첫 번째 구조적인 변화이며 평활근의 증가와 염증 세포에 의한 혈관벽의 침윤이 뒤따른다. COPD가 악화됨에 따라 평활근, 프로테오글리칸, 콜라겐의 양이 증가되고 혈관벽은 더욱 두꺼워진다[11,20,21]. 이러한 결과로 발생하게 되는 폐동맥 고혈압은 COPD 환자의 주된 심혈관계 합병증이고, 폐성심으로의 진행 및 나쁜 예후와 관련이 있다고 알려져 있으며 실제로 보고에 따르면 평균 폐동맥압이 20 mmHg 이하인 정상인 환자에서 4년 생존율은 77%이지만 폐동맥압이 상승된 환자의 4년 생존율은 44%로 큰 차이를 보였다. 또한 말초부종이 발생한 COPD 환자는 5년 생존율이 단지 27～33%에 불과했다[22]. 따라서, COPD 환자에서의 폐동맥 고혈압의 발생 기전 및 이환 여부를 이해하는 것은 환자의 치료와 그 예후에 있어 중요한 문제가 된다고 할 수 있다.

폐동맥 고혈압 진단의 gold standard는 심도자술을 이용한 직접적인 폐동맥압의 측정 방법이다. 하지만, 시술과 관련된 위험도와 비용적인 면을 고려할 때 심도자술은 중등증과 중증 COPD 모든 환자에서 시행을 하기에는 많은 제약을 가진다. 이와 함께 Skjaerpe 등[23]이 도플러 심초음파를 이용하여 심수축기 삼첨판 혈류 속도를 측정하여 간접적으로 폐동맥압을 측정하는 방법을 보고한 이후로 많은 연구가 폐동맥 고혈압 진단에서 도플러 심초음파를 이용한 방법의 정확성에 대해 진행되어 왔다[24,25]. 여전히 도플러 심초음파 방법을 통한 폐동맥압의 측정은 심한 폐질환 환자에서 부정확할 수 있으며 폐동맥 고혈압의 과진단의 가능성이 남아 있으나[25], 비침습적 진단 방법의 측면에서 도플러 심초음파를 이용한 폐동맥압의 측정은 심도자술을 이용한 측정 결과와 상당한 연관성과 재연성을 가진 방법으로 이해되고 있다[24,26].

폐동맥 고혈압의 발생에 관여하는 인자로는 혈관 수축, 폐동맥의 개형에 수반되는 폐혈관벽 두께의 증가 및 내경의 감소, 폐기종에 의한 모세혈관의 파괴로 인한 폐 관류압력의 증가 등을 들 수 있다. 폐혈관 수축 자체에 관여하는 기전도 다양하며 이러한 기전으로는 저산소증에 의한 폐혈관 평활근 수축, 산화질소(nitric oxide, NO)의 합성이나 분비의 감소와 같은 혈관 내피세포에 의존하는 혈관 확장기전의 손상, 엔도텔린-1과 같은 혈관 수축 관련 펩타이드들의 비정상적인 분비 등이 있다. 과거에는 COPD에서의 이러한 폐혈관의 변화(e.g., 폐동맥의 수축 및 폐혈관 개형)들은 저산소증과 폐 실질의 파괴에 따른 기계적인 압력과 같은 일차적 영향에 의한 부수적인 결과로 이해되었으나[27], 최근에는 이러한 요인들보다도 염증 인자의 중요성이 강조되고 있다. 실제로 정상 산소분압치를 유지하고 있는 COPD 환자에서 이미 폐동맥의 구조적 및 기능적 변화가 있다는 것이 확인되었고[10], Peinado 등은 경증 및 중등증의 COPD 환자들을 대상으로 한 연구에서 환자들의 폐동맥에 CD8+ 림프구로 대표되는 염증 세포의 침윤이 진행되고 있다는 것을 발표하였다[11]. 본 연구의 결과에서도 산소분압의 변화보다도 전신 염증 상태를 반영하는 C-반응단백의 수치가 증가함에 따라 폐동맥 고혈압의 이환율이 증가하는 것을 확인할 수 있었으며, 폐동맥 고혈압을 가진 환자군과 폐동맥 고혈압이 없는 환자군으로 비교하여 C-반응단백 평균치과 동맥혈 산소분압 평균치를 비교해 보았을 때 C-반응단백만이 의미 있는 차이를 보이면서 폐동맥 고혈압 환자군에서 높게 측정되었다. 이는 최근의 견해와 함께 하는 것으로서 AECOPD 환자에서 폐동맥 고혈압의 발생 및 이환에 전신 염증의 역할이 다른 기계적인 요소보다도 중요하게 작용하고 있음을 시사한다.

C-반응단백은 대표적인 염증 표지 인자로서 심근 경색, 뇌졸중, 불안정성 협심증, 관상 동맥 관련 급사 등의 심혈관계 질환에서 증가되는 혈액 단백질 인자 중 하나로 알려져 있으며, 최근에는 이러한 심혈관계 질환을 가진 COPD 환자뿐만 아니라 순수한 COPD 환자에서도 증가하는 것이 확인된 물질이다[6,7,28]. 또한, 최근 연구에서는 COPD의 급성 악화를 반영하는 혈액 표지자 및 COPD 환자의 기능적 장애 정도를 반영하는 표지자로의 역할도 보고 되고 있다[29,30]. 하지만, 아직까지도 COPD 환자에서의 C-반응단백의 증가가 허혈성 심장병 등의 심혈관계 질환과의 관련

때문인지 순수하게 COPD에서의 전신 염증 상태의 반영인가 하는 문제는 명백하게 밝혀지지 못했다. 또한 C-반응단백의 특성상 다양한 요인, 즉, 외상, 감염, 급성 입원 상태, 전신 면역 질환 등에 영향을 쉽게 받는다는 점과 낮은 예민도를 보이는 점 역시 C-반응단백의 의미에 대한 해석을 어렵게 하고 있는 요인이 된다[31,32]. 본 연구에서는 이전의 연구에서와 같이 AECOPD로 입원한 상태에서의 C-반응단백 치가 COPD의 중증도에 따라 그 평균치가 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 다른 영향 인자에 의한 C-반응단백의 변화를 최소화하기 위해 폐렴을 제외한, 즉, 방사선적 침윤을 보이지 않은 AECOPD 환자를 대상으로 2～3일간의 치료 후 입원 상태에서 동일한 조건 하에서 C-반응단백 및 동맥혈 산소분압을 측정하여 분석하였고, 현재 심혈관계 질환을 가지고 있거나 최근의 병력이 있는 환자는 제외하였고, 심혈관계 질환에 대한 과거력은 각 군간 의미 있는 차이를 보이지 않는 것을 확인하였다.

이러한 연구 결과들을 통해 COPD 급성 악화기의 환자의 증가된 C-반응단백은 급성 악화로 입원한 COPD 환자에서의 폐동맥 고혈압과 연관성을 보인다는 것을 알 수 있다. 또한, 폐동맥 고혈압이 발생한 COPD 환자에서의 예후가 극히 나쁜 점을 고려하면 본 연구의 결과는 C-반응단백으로 대표되는 전신 염증의 폐혈관계에 대한 영향은 C-반응단백이 COPD의 독립적 예후 인자로서 사용될 수 있다는 다른 연구 결과들을 지지하고 있다[33].

흥미 있게도 본 연구에서는 저산소혈증 정도를 반영하는 동맥혈 산소분압이 COPD의 중증도나 폐동맥 고혈압의 이환 여부에 따라 분류된 환자군에서 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 다른 연구들과의 차이를 보이는 본 결과에 대해서 저자들은 모집된 환자군 특성 상 급성 악화기 환자를 대상으로 한 점이 크게 작용하였으리라 생각하였다. 실제로 환자들은 2～3일 간의 GOLD 지침에 따른 치료를 받아 실내 공기 흡입 하에서 안정된 상태로 모든 검사를 시행 받았다. 이것은 환자들의 동맥혈 산소분압이 평상 시 산소분압에 비해 비교적 높고 중증도나 폐동맥 고혈압 여부에 관계 없이 일정하게 유지된 점을 설명해 준다고 생각한다. 다른 한 편으로는 동일 시점 및 상태에서 측정된 C-반응단백의 경우 폐동맥 고혈압 여부 및 중증도를 반영한 것으로 볼 때 C-반응단백이 입원 치료 중의 COPD 환자의 정확한 평가를 가능하게 하는 하나의 표지자가 될 수 있다는 가능성을 제시해 볼 수 있겠다.

결론적으로 본 연구는 COPD의 급성 악화 시 증가된 C-반응단백은 폐동맥 고혈압의 이환 여부와 밀접한 관련이 있는 것을 보여 주고 있으며, 이는 COPD의 예후에 심혈관계 질환의 이환 여부가 중요하다는 점을 감안할 때 C-반응단백의 COPD에 대한 독립적 예후인자로서의 가능성을 시사해 준다.

요 약

연구배경: COPD 환자에서 혈청 C-반응단백은 증가하는 것으로 알려져 있으며 이러한 변화는 급성 악화 시 보다 두드러진다. 폐동맥 고혈압은 COPD의 흔한 합병증 중 하나이며, C-반응단백은 전신적 심혈관계 질환 발생 위험과 밀접한 관련이 있다고 알려져 왔다. 하지만, COPD에서 이차적으로 발생하는 폐동맥 고혈압에 대한 C-반응단백의 영향에 대해서는 연구가 미비한 상태이다.

방 법: 본 연구는 AECOPD에 대해 입원 치료를 시작한 72명의 환자를 대상으로 전향적으로 연구하였다. 환자들은 AECOPD에 대한 즉각적인 치료를 받았고 입원 2일 또는 3일째 실내 환기 하에서 혈청 C-반응단백, 동맥혈 산소분압, 폐동맥 고혈압에 대한 이환 여부 등에 대한 검사를 시행 받았다.

결 과: 폐동맥 고혈압에 이환된 환자는 47명으로 전체 환자 중 65.3%에 달하였다. COPD의 중증도가 심할수록 폐동맥 고혈압의 이환율과 C-반응단백 평균치가 증가하였고, C-반응단백 평균치가 증가할수록 평균 우심실 수축압 역시 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 폐동맥 고혈압 환자군과 비환자군에서 C-반응단백은 각각 37.6±7.4 mg/L 와 19.9±6.6 mg/L 통계적으로 의미 있게 폐동맥 고혈압 환자군에서 높았지만, 동맥혈 산소분압은 양 군간 의미 있는 차이를 보이지 않았다(77.8±3.6 mmHg vs. 87.2±6.0 mmHg).

결 론: 본 연구는 COPD의 급성 악화 시 증가된 C-반응단백은 폐동맥 고혈압의 이환 여부와 밀접한 관련이 있는 것을 보여 주고 있으며, 이는 COPD의 예후에 심혈관계 질환의 이환 여부가 중요하다는 점을 감안할 때 C-반응단백의 COPD에 대한 독립적 예후인자로서의 가능성을 시사해 준다.

참 고 문 헌

1. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003;22:672-88.

2. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? Lancet 2007;370:797-9.
3. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2000;343:269-80.
4. Vernooy JH, Küçükaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1218-24.
5. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax 2004;59:574-80.
6. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. Thorax 2006;61:23-8.
7. Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, Lewis-Jenkins V, Matthews SB, Griffiths TL, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;164: 1414-8.
8. Barberá JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003;21:892-905.
9. Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. Thorax 2005;60:605-9.
10. Barberá JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:423-9.
11. Peinado VI, Barberá JA, Abate P, Ramírez J, Roca J, Santos S, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1605-11.
12. Stevens T, Janssen PL, Tucker A. Acute and long-term TNF-alpha administration increased pulmonary vascular reactivity in isolated rat lungs. J Appl Physiol 1992;73:708-12.
13. Fujita M, Shannon JM, Irvin CG, Fagan KA, Cool C, Augustin A, et al. Overexpression of tumor necrosis factor-alpha produces an increase in lung volumes and pulmonary hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001;280:L39-49.
14. Ortiz LA, Lasky J, Hamilton RF Jr, Holian A, Hoyle GW, Banks W, et al. Expression of TNF and the necessity of TNF receptors in bleomycin-induced lung injury in mice. Exp Lung Res 1998;24:721-43.
15. Dorfmüller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2003;22:358-63.
16. Lakoski SG, Cushman M, Palmas W, Blumenthal R, D'Agostino RB Jr, Herrington DM. The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). J Am Coll Cardiol 2005;46:1869-74.
17. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. Circulation 2002;106:1439-41.
18. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation 2002;105:1890-6.
19. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. Chest 2006;130:326-33.
20. Leopold JG, Gough J. The centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. Thorax 1957;12:219-35.
21. Riely DJ, Thakker-Varia S, Poiani GJ, Tozzi CA. Vascular remodeling. In: Crystal RG, West JB, Barnes PJ, Weibel ER, editors. The lung: scientific foundations. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1977. p. 1589-68.
22. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: part two. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1158-68.
23. Skjaerpe T, Hatle L. Diagnosis of tricuspid regurgitation. Sensitivity of Doppler ultrasound compared with contrast echocardiography. Eur Heart J 1985;6:429-36.
24. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. Circulation 1984; 70:657-62.
25. Tramarin R, Torbicki A, Marchandise B, Laaban JP, Morpurgo M. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. A European multicentre study. Working Group on Noninvasive Evaluation of Pulmonary Artery Pressure. European Office of the World Health Organization, Copenhagen. Eur Heart J 1991;12:103-11.
26. Higham MA, Dawson D, Joshi J, Nihoyannopoulos P, Morrell NW. Utility of echocardiography in assessment

of pulmonary hypertension secondary to COPD. Eur Respir J 2001;17:350-5.
27. Knighton DR, Hunt TK, Scheuenstuhl H, Halliday BJ, Werb Z, Banda MJ. Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. Science 1983;221:1283-5.
28. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003;107:363-9.
29. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. Thorax 2006;61:17-22.
30. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. Chest 2007;131:1058-67.
31. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation 2003;107:1514-9.
32. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. Am J Med 2003;114:758-62.
33. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. Eur Respir J 2006;27:902-7.