

혈중 C-Reactive Protein 농도와 급성기 뇌졸중에 대한 단면적 연구

김형도, 여인영, 진우현, 박정미

포천중문의과대학 분당차병원 한방내과

Cross-sectional Study of Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Acute Stroke

Hyung-Do Kim, In-Young Yeo, Woo-Hyeon Jeon, Jung-Mi Park

Department of Oriental Internal Medicine, College of Medicine, Pochon CHA University

Background : Recent studies have demonstrated relations between inflammation and stroke. The aim of this study was to investigate CRP level in independent risk factors of stroke patients.

Method : Thirty-five ischemic stroke patients were included in this study from February to September 2003. Plasma concentration of CRP was measured over 72 hours after stroke. We examined a average CRP level and associations between CRP and other variables.

Result : This study didn't show high CRP level in stroke patients comparing with recent reported studies. Associations between CRP level and other variables didn't show any significant change.

Conclusion : In this study, CRP level was not associated with acute stroke significantly.

Key Words: C-reactive protein, stroke, inflammation, atherosclerosis

I. 緒 論

심혈관과 뇌혈관 경색을 유발하는 원인이 되는 동맥경화는 여러 가지 요인에 의해 발생되지만, 최근에는 단순한 지방의 축적 이외에 동맥관의 만성적인 염증반응에 의해 시작되고 촉진되는 것으로 알려져 있으며 많은 연구자들은 C-reactive protein (이하 CRP)과 같은 염증반응에 대한 지표들이 진단적 정보를 제공할 것으로 생각하고 있다¹. CRP는 염증반응과 세포 및 조직대사의 비특이적 반응이

있을 때 증가하는 물질로, 여러 연구에서 심혈관질환의 예후인자 및 독립적 위험인자로 밝혀져 있는데², 저자는 급성기 뇌경색 환자에게 있어 CRP의 상승여부를 알아보고, CRP가 뇌졸중의 독립적 위험인자가 될 수 있는지에 대한 연구결과를 보고하고자 한다.

II. 研究對象 및 方法

1. 대상

연구대상은 2003년 2월부터 2003년 9월까지 본원 한방내과에 입원한 환자 중 brain MRI를 통해 뇌졸중으로 진단받은 발병 72시간 이내의 환자를 대상으로 하였으며 뇌졸중의 기왕력이 있는자, 최근에

· 접수 : 2003년 12월 2일 · 채택 : 2004년 3월 10일
· 교신저자 : 김형도, 경기도 성남시 분당구 야탑동 351번지
분당차한방병원 5층 한방의사실
(Tel. 031-780-6050 Fax. 031-780-6120 E-mail :
khd1975@freechal.com)

감염의 병력이 있거나 1개월 이내에 수술받은 경력이 있는자, 외상이 있는자, 신·간기능 장애가 있는자, 암으로 진단 받은자는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

CRP, 혈중 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백치 등의 측정을 위한 채혈은 입원후 8시간이상의 공복상태에서 시행되었고, CRP 정량은 Behring Nephelometer Analysis II를 사용하여 최소 0.3mg/dL까지 검출 가능하였다.

또한 흡연력과 고혈압, 당뇨, 심혈관질환 등의 유무는 차트를 통하여 조사하였으며, 뇌의 영상을 통해 single 혹은 multiple infarction로 구분하였고, 경색의 크기에 따라 lacuna, small, medium, large로 분류하였다.

3. 통계 및 분석

자료의 통계 분석은 통계 프로그램 SPSS 10.0 for windows를 사용하였다. 혈중 CRP정량의 수치 0.3mg/dL을 기준으로 나눈 두 집단간의 통계적 차이는 Chi square를 이용하였으며, 혈중 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백치, CRP정량, 중성지방, 나이와 같은 연속변수들의 상관관계를 알아보기 위해서 Pearson's correlation analysis를 사용하였다. Stroke subtype에 따른 CRP level의 차이는 비모수적 검정의 평균비교를 사용하였다. 통계적 유의성 판정은 p 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

III. 結 果

1. 연구대상군의 특성

총 35명의 환자중 남자가 22명, 여자가 13명이었으며 평균연령은 64.4±11.9세였다. 대상 환자 35명중 흡연자는 15명이었으며, 고혈압은 22명, 당뇨는 11명, 심혈관질환자는 3명, CRP정량이 0.3mg/dL 미만으로 임상적 의의가 없는 환자는 20명, 0.3mg/dL이상인 환자는 15명으로 나타났다. 또한 multiple infarction인 경우는 27명이었으며, 손상크

기에 따른 분류에서는 lacuna가 26명, small 7명, medium 2명으로 나타났다. 대상환자의 평균 혈중 총 콜레스테롤은 212.7±47.9mg/dL, 고밀도 지단백은 49.6±12.2mg/dL, 중성지방은 156.0±109.5mg/dL였다.

2. 분석결과

대상환자를 CRP수치 0.3mg/dL를 기준으로 이상인군과 미만인군으로 나누고 양군간의 나이, 성별, 흡연여부, 고혈압, 당뇨, 심질환, 경색의 크기, 혈중 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백, 중성지방등의 차이를 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이는 발견되지 않았다(Table 1).

연속변수들간의 상관관계를 조사한 결과 총 콜레스테롤과 고밀도 지단백, 나이와 CRP 정량과는 양의 상관관계, 고밀도 지단백과 중성지방은 음의 상관관계를 보였다. 단, CRP정량과 다른 변수들과의 관계는 연속변수 구간인 0.3mg/dL보다 큰 경우만을 대상으로 하였다(Table 2).

또한 CRP level 0.3mg/dL이상의 환자군에서 stroke subtype에 따른 CRP의 차이는 통계적 유의성이 없는 것으로 나타났다.

IV. 考 察

염증은 동맥경화 및 혈전형성에 중요한 역할을 하므로 CRP와 같은 염증반응의 지표인자들이 파열의 위험성이 높은 죽상반에 진단적 역할을 할 수 있을 것으로 생각되며 단순히 염증반응의 지표일 뿐만 아니라 최근에는 동맥경화성 병변의 거품세포 형성에 관여하는 등 심혈관질환의 발생 및 진행의 여러단계에 일정한 역할을 하는 것으로 보고되고 있어 그 중요성이 강조되고 있으나 일반적으로 CRP를 검출해 내는 능력이 0.3-0.8mg/dL로 제한적이므로 동맥경화 위험의 예측에는 민감도가 떨어져 효과적으로 사용될 수가 없다¹. 따라서 최근에는 "high-sensitivity CRP" 또는 "ultra-sensitive CRP" 법이 상용화되는 추세인데, 한국인에서의 정상범위

Table 1. General Characteristics and Comparison between Two Groups

	Total(n=35)	Low CRP group (n=25)	High CRP group (n=10)	P
Age	64.4±11.9	65.9±12.0	63.8±12.0	n.s.*
Male sex	25	15	7	n.s.
Smoking	15	9	6	n.s.
Hypertension	22	18	4	n.s.
Diabetes mellitus	11	7	4	n.s.
Heart disease	3	3	0	n.s.
Multiple infarction	27	19	8	n.s.
Infarction size				
Lacuna	26	17	9	n.s.
Small	7	6	1	n.s.
Medium	2	2	0	n.s.
T.cholesterol	212.7±47.9	217.2±49.4	201.5±44.2	n.s.
HDL-cholesterol	49.6±12.2	50.9±12.1	46.3±12.8	n.s.
Triglyceride	156.0±109.5	149.8±116.8	171.3±92.5	n.s.
CRP level(mg/dL)		<0.3	0.63	

* n.s.:none significance

Table 2. Correlation Coefficient(r) among Variables

	T.cholesterol	HDL-cholesterol	Triglyceride	CRP level
Age	-0.036	0.190	-0.132	0.339*
T.cholesterol		0.475**	0.332	-0.114
HDL-cholesterol			-0.381*	-0.014
Triglyceride				-0.073

* :correlation is significant at the 0.05 level

** :correlation is significant at the 0.01 level

에 대한 연구는 없는 실정이다¹. 또한 급성염증, 외상, 류마티스성 질환, 루프스, 급성 병증등이 있을 때에는 동맥경화 위험의 예측에 제한적이다¹.

CRP는 염증반응과 세포 및 조직대사의 비특이적 반응이 있을 때 증가하는 물질로, 여러 연구에서 심혈관 질환의 독립적 위험인자로 밝혀져 있고 건강한 중년 남녀에서 향후 발생하는 심근경색, 뇌졸중의 예측인자가 된다고 보고되고 있다². 혈청내의 CRP는 체내 염증반응의 객관적 지표로서 주로 IL-6의 조절에 의해 간에서 만들어지며 IL-1과

TNF-α(혈관내벽에 백혈구의 접착과 염증세포의 침윤을 증가시키는 기능을 하며 IL-6의 생성을 촉진한다)도 CRP 생성에 관여한다고 알려져 있다³. 또한 cytokine과는 달리 일중변동이 없고 반감기가 길어서 측정이 용이하고 비용도 저렴한 장점이 있는 반면 기저치가 나이에 따라 증가하고 고혈압, 흡연, 비만, 당뇨가 있을 때, 그리고 폐경후 호르몬 대체요법시에도 증가한다고 알려져 있다^{2,3}.

뇌졸중 예측 인자로서의 CRP에 관한 연구들을 살펴보면 Juan F. Arenillas⁴ 등은 높은 CRP 수치가

두개내 혈관의 협착과 관련된 일과성 뇌허혈이나 뇌졸중의 발생에 있어 예측 인자가 된다고 하였는데 이는 염증으로 인한 혈관협착으로의 진행과 관련될 수 있다고 하였다. Irene M van der Meer⁵ 등은 CRP 수치가 높은 집단이 낮은 집단에 비해 내경동맥 경화증으로의 발전이 1.9배 더 높다고 하였고, Natalia S Rost⁶ 등에 의하면 CRP 수치가 높은 집단이 낮은 집단에 비해 뇌졸중의 발생이 남자의 경우 2배, 여자의 경우 3배 정도 높아서 상승된 CRP 수치는 미래의 뇌졸중 발생 위험을 예측한다고 하였다.

Paul M Ridker⁷ 등은 미래의 심혈관, 뇌혈관 질환 발생의 위험정도를 CRP 수치가 0.1mg/dL이하인 경우 낮음, 0.1mg/dL에서 0.3mg/dL사이를 중간, 0.3mg/dL이상인 경우 높음으로 구분하였고, Terri Kordella⁸ 등은 CRP가 LDL-cholesterol에 비해 심장질환의 더욱 강력한 표지자라고 하였고, 일반적으로 CRP 수치가 0.3mg/dL이상인 경우 위험하다고 하였다. 따라서 저자는 이러한 연구들을 바탕으로 CRP 수치가 0.3mg/dL이상인 경우를 ‘높은 CRP 집단’으로 분류하여 조사하였다.

또한 염증이나 감염이 뇌졸중 발생의 원인이 된다는 기존 연구들을 살펴보면 Mitchell S. V. Elkind⁹ 등은 백혈구수가 대동맥궁 죽상반의 두께 증가와 관계가 있다고 하였는데 이는 감염과 염증이 뇌졸중 위험요인이 될 수 있다는 가설을 증명해주는 것이다. Peter Libby¹⁰ 등에 의하면 CRP와 같은 표지자로 나타나는 만성적인 염증은 동맥경화성 합병증의 위험인자라 하였고, J. David Curb¹¹ 등의 연구에 의하면 건강한 중년 남성의 상승된 CRP는 혈전·색전성 뇌졸중의 위험인자가 된다고 하였으며 A.Paganini-Hill¹² 등의 연구에서는 감염이 있는 자가 없는자에 비해 뇌동맥의 혈전·색전으로 인한 뇌졸중의 발생이 많았다고 하였다. 이에 반해 Perttu J. Lindsberg¹³ 등은 뇌졸중에 있어 감염과 염증의 병리적 기전의 증명이 아직 부족하며 더 많은 연구를 필요로 한다고 하였다.

CRP와 뇌졸중 예후에 관련된 연구들을 살펴보면

Kerstin Winbeck¹⁴ 등은 급성 뇌경색 증상이 나타난 12시간 이내에 측정된 CRP 수치는 뇌졸중 예후와 관련이 없었으며, 발병후 12-24시간에 상승한 CRP 수치가 좋지 못한 예후와 관계가 있고 뇌혈관, 심혈관 질환의 재발도 높다고 보고하였다. 또한 Keith W.Muir¹⁵ 등은 높은 CRP 수치가 뇌졸중의 사망률의 관계가 있다고 하였고, Mario Di Napoli^{16,17} 등의 연구에 의하면 상승된 CRP의 수치가 뇌경색 환자의 나쁜 예후와 관련이 있다고 하였는데 특히 퇴원시에 상승된 CRP가 나쁜 예후의 강력한 예측인자가 된다고 하여 CRP의 수치가 높을수록 뇌졸중의 예후가 좋지 않으나 CRP의 측정시기에 관해서는 아직 일치되는 의견이 없다.

본 연구에서는 기존의 서양연구와 비교하여 뇌졸중 환자에게 있어 혈중 CRP 수치가 높은편은 아니었는데 이는 동양인에 비하여 서양인의 높은 심혈관계 질환의 발생·유병률과도 관계가 있을 것으로 보이며, 한국인에게 있어서 CRP의 정량적 접근 및 정상범위에 대한 추가적인 연구도 필요할 것으로 생각된다. 또한 환자수가 적은 관계로 대상 환자가 많았다면 더욱 의미있는 결과가 도출되었을 것이다.

CRP 정량 0.3mg/dL 이상인 경우 심혈관계 질환의 발생이 높다는 연구를 근거로 하여 높낮음의 기준으로 삼았으며, 두 집단간의 통계적 차이는 발견되지 않아 기타 변수들이 CRP 수치에 영향을 미치는 것은 아니므로 보이며 고혈압이나 당뇨에서 정상인에 비해 더욱 높게 나타난 기존의 연구와는 일치하지 않았다. 그러나 연속변수들과의 상관관계 분석상 0.3mg/dL이상의 대상자에게서 나이가 많을수록 CRP 수치가 높게 나타나 기존의 연구와 유사하였다. 본원에서 측정에 사용된 기기로는 0.3mg/dL 미만의 경우 검출이 가능하지 않아 high-sensitivity CRP에 비하여 동맥경화의 판단에는 민감도가 떨어진다는 단점과 CRP 정량을 연속변수화 하지 못한다는 문제점이 있었다.

그밖에 CRP가 0.3mg/dL보다 큰 환자에 있어 multiple/single infarction과 CRP 수치와는 통계적 유의성이 없었으며, 뇌경색의 크기와 CRP 수치와

의 관계도 유의한 차이는 보이지 않아 본 연구에서는 CRP와 뇌경색 subtype과는 관계가 없는 것으로 나타났다.

V. 結 論

본 연구에서는 기존의 연구에 비해 뇌졸중 환자에게 있어 혈중 CRP 수치가 높은편은 아니었으며, 한국인에게 있어 CRP 정상 범위 등의 연구가 선행되어야 할 것으로 사료된다.

參考文獻

1. 성기철, 강진호. 외견상 건강한 한국인의 혈중 C-reactive Protein 농도와 H.Pylori 감염 및 심혈관질환의 다른 위험 인자와의 연관성. *Korean Circulation J.*2002;32(7):573-80.
2. 장혁재, 정재훈, 최정현, 김민철, 양형모, 최태영 등. 비허혈성 확장성 심근증 환자에서 C-반응성 단백질의 의의에 관한 전향적 연구. *Korean Circulation J.*2003;33(1):355-61.
3. 유희승, 두영철, 한상진, 조구영, 오동진, 유구형 등. 관상동맥 스텐트 시술 후 심혈관계사건 발생예측에 있어 C-Reactive Protein의 역할. *Korean Circulation J.*2002;32(9):766-72.
4. Juan F Arenillas, Jose Alvarez-Sabin, Carlos A Molina, Pilar Chacon, Joan Montaner, Alex Rovira et al. C-Reactive Protein Predicts Further Ischemic Event in First-Ever Transient Ischemic Attack or Stroke Patients With Intracranial Large-Artery Occlusive Disease. *Stroke.* 2003;34:2463-70.
5. Irene M van der Meer, Moniek P M de Maat, A Elisabeth Hak, Amanda J Kiliaan et al. C-reactive Protein Predicts Progression of Atherosclerosis Measured at Various Site in the Aterial Tree:The Rotterdam Study. *Stroke.* 2002;33:2750-6.
6. Natalia S Rost, Philip A wolf, Carlos S Kase, Margaret Kelly-Hayes et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic stroke: The Frammingham study. *Stroke.* 2001;32: 2575-9.
7. Paul M Ridker. C-Reactive Protein. *Circulation.* 2003;108:81-5.
8. Terri Kordella. C-Reactive Proein: A Red Light for Your Health. *Diabetes Forecast.* 2003;56: 50.
9. Mitchell S V Elkind, Robert Sciacca, Bernadette Boden-Albala, Shunichi Homma, Marco R Di Tullio. Leukocyte Count Is Associated With Aortic Arch Plaque Thickness. *Stroke.* 2002;33:2587-92.
10. Peter Libby, Paul M Ridker, Attilio Maseri. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135-43.
11. J David Curb, Robert D Abbott, Beatriz L Rodriguez, Pamela Sakkinen, Jordan S Popper, Katsuhiko Yano et al. C-Reactive Protein and Future Risk of Thromboembolic Stroke in Healthy Men. *Circulation.* 2003;107:2016-20.
12. A Paganini-Hill, E Lozano, G Fischberg, M Perez Barreto, K Rajamani, S F Ameriso et al. Infection and Risk of Ischemic Stroke. *Stroke.* 2003;34:452-7.
13. Perttu J Lindsberg, Armin J Grau. Inflammation and Infections as Risk Factors for Ischemic Stroke. *Stroke.* 2003;34:2518-32.
14. Kerstin Winbeck, Holger Popert, Thorlief Etgen, Bastian Conrad, Dirk Sander. Prognostic Relevance of Early Serial C-Reactive Protein Measurements After First Ischemic Stroke. *Stroke.* 2002;33:2459.
15. Keith W Muir, Christopher J Weir, Wafa Alwan, Iain B Squire, Kennedy R Lees.

- C-Reactive Protein and Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke*. 1999;30:981-5.
16. Mario Di Napoli, Francesca Papa, Vittorio Bocola. Prognostic Influence of Increased C-Reactive Protein and Fibrinogen Levels in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2001;32:133-8.
17. Mario Di Napoli, Francesca Papa, Vittorio Bocola. C-Reactive Protein in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2001;32:917-24.