

# *Chlamydia pneumoniae*와 죽상경화증(Atherosclerosis)

이 원 길

경북대학교 의과대학 임상병리학교실

## *Chlamydia pneumoniae* and Atherosclerosis

Won-Kil Lee, M.D.

Department of Clinical Pathology, Kyungpook National University, School of Medicine, Taegu, Korea

### 서 론

*Chlamydia pneumoniae*는 숙주세포가 산생한 에너지에 의존하며, 세포 내에서만 생존이 가능한 기생체로서 잠복성 감염이나 만성 감염을 주로 일으키는 세계적으로 널리 퍼져 있는 가장 흔한 감염원인 중 하나라고 한다. 이 균에 의한 급성 감염은 호흡기를 주로 침범하지만 증상이 경하거나 없다고 하며, 또한 이 균은 지역사회 폐렴의 흔한 원인균[1]이기도 하다. 특히 이 균은 죽상(粥狀; 혹은 동맥)경화증을 비롯한 몇 개의 염증성 질환의 병리기전에 원인으로 관여[2]하기 때문에 많은 연구자들의 관심의 대상이기도 하다고 한다.

죽상경화증은 대(大) 혹은 중(中) 동맥의 내피(endothelium) 내에 생긴 죽상경화 플라크(plaques)에 의해 부분적인 폐쇄를 일으키는 일련의 변화를 특징으로 하고 있으며, 만일 침범된 동맥의 내경이 70%이상 감소될 만큼 플라크가 커지게 되면 혈류의 흐름이 심각하게 나빠져서 협심증과 간헐성 파행(intermittent claudication)과 같은 죽상경화증의 임상증상을 나타낸다[3]고 한다.

관상동맥 심장질환(coronary heart disease)을 비롯한 죽상경화증은 세계적으로 인간의 유병률과 사망률의 주요 원인 중 하나[4]라고 한다. 우리 나라의 1999년도 사망통계에 의하면 1위는 뇌출혈, 뇌경색 등 뇌혈관질환으로 인구 십만 명당 72.9명 사망하였고, 그 다음 2위는 심근경색, 협심증 등 관상동맥 심장질환으로서 39.1명이 사망하여서 똑같은 실정[5]에 있다. 관상동맥 심장 질환의 전형적인 발생 위험인자로는 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 및 이 질환의 가족력 등이 있다. 그

러나 심근경색증 환자 중 30%에서는 이들 위험인자가 없음에도 불구하고 심한 관상동맥 심장질환을 경험[6]하게 되었고, 또 예를 들어 프랑스 사람들은 흡연을 많이 하여 위험인자의 빈도가 높음에도 불구하고 널리 마시는 포도주의 항산화 효과 탓에 관상동맥 심장질환으로부터 보호(French Paradox) 되어 유병률은 그다지 높지 않다[7]고 하므로 이들 위험인자만으로는 충분한 설명이 되지 않는다.

죽상경화증의 발생기전은 “손상에 대한 반응”설로서 동맥 내 특정부위에 가해진 적은 정도의 벗겨지는 스트레스에 의해 내피세포가 손상[8]을 받아 염증반응이 일어남으로써 질병이 시작되고 지속되는 손상이라고 한다. 소화성 궤양의 원인이 *Helicobacter pylori*라고 하듯이, 한 때는 그 원인이 감염병이라고 생각하지 않았던 죽상경화증을 비롯한 만성 염증성 질환들이 감염 미생물과 관련이 있다는 연구[2]가 점차 증가되고 있으며(표 1), 또한 B, C 형 간염 바이러스가 간암을 유발하는 것을 비롯하여 여러 미생물들이 각각 특이한 종양[9]을 일으킨다고 한다.

Table 1 . The potential association between chronic inflammatory diseases and infection

Disease	Infective agent
Peptic ulcers	<i>Helicobacter pylori</i>
Rheumatoid arthritis	Herpesviruses
Crohn's disease	<i>Mycobacterium paratuberculosis</i>
Multiple sclerosis	Herpesviruses
Sarcoidosis	<i>Mycobacterium</i>

접수번호 : CM 4-02-11

교신저자 : 이원길

(700-422) 대구시 중구 동인동 2가 101  
경북대학교 의과대학 임상병리학교실  
Tel : 053) 420-5292 Fax : 053) 426-3367

### 감염미생물과 죽상경화증의 관련성

1908년 William Osler 등[10]이 죽상경화증의 발생기

전의 원인 인자로서 만성감염과의 관련이 있다는 보고를 처음으로 하였으나, 비교적 최근까지는 주목을 받지 못 하였다. 1940년대 남미에서는 피내 프라이(intradermal Frei) 시험을 시행한 결과 성병성 림프육아증(lymphogranuloma venereum) 환자에서 뿐만이 아니라 동맥경화증환자에서도 가끔 양성으로 나온다고 하여 최초로 클라미디아와 동맥경화증과의 관련성을 보고 [3]하였다. 1980년대 이후부터 여러 연구자들에 의하여 *C. pneumoniae*와 혈관 질환과의 특별한 임상적인 관련성에 주목하게 되었으며, 혈청역학적 병리학적 및 동물실험 연구로써 *C. pneumoniae*가 죽상경화증 특히, 관상동맥 심장질환의 발생과 진행에 직접 역할을 하고 있다는 증거가 계속 밝혀졌다[11]. 또한 죽상경화증은 *C. pneumoniae* 이외에도 herpesviruses, *H. pylori*, 세균성 치아 패혈증 및 바이러스성 호흡기 감염과도 관련이 있다는 보고들이 있다. 이들 감염 인자들은 사람의 체내 내피세포를 배양한 시험관에서 직접감염을 일으키며, 혈관내피세포의 손상을 유발하고 악화시킴으로써 감염미생물이 직, 간접적으로 죽상경화증을 유발하여 지속시킨다고 한다.

시험관 내에서 herpes simplex virus나 cytomegalovirus에 감염된 내피세포는 조직인자의 분비가 많아져서 응고 활성도가 증가하는 것을 보였는데, 마찬가지로 *C. pneumoniae*에 감염된 동맥내피세포도 역시 시험관내에서 조직인자의 응고 활성도가 증가된 것을 보여주었는데, 이 때 조직인자 활성도의 증가는 *C. pneumoniae*에 감염된 결과 때문이다.

죽상경화 플라크의 형성은 위험인자에 노출된 경우에는 어린 나이에서도 시작될 수 있다. 죽상경화 플라크를 병태생리학적 개념에서 활동성과 비활동성으로 나누게 되는데, 비활동성이 활동성으로 변환되는데는 병변 내에 급성 염증반응이 관여를 하며, 이 급성 염증반응은 죽상경화 플라크와 관상동맥의 다른 부분에 대해 나쁜 효과를 나타내는데, 예를 들면 플라크내의 단핵세포와 대식세포의 활성화로 다른 백혈구를 병변으로 끌어들이는 사이토카인(cytokines)과 화학주성 인자를 방출하게 한다. 또한 단핵세포가 금속단백질분해효소(metalloproteinases)를 분비하여 결체 조직을 파괴하고 플라크의 구조적인 견고성을 파괴하여 섬유소 덮개(cap)를 약하게 만들어 마침내 터지게 한다. 플라크 파괴의 위험은 염증이 이를 불안정하게 하는데 주요 역할을 하며, 단위 크기 당 플라크의 양보다는 기하학적 모양과 조성에 더 의존하고 있다. 위험인자가 죽상경화증을 유발하는데 관여하지만, 여러 가지 유체역학, 지혈기전 및 염증 매개인자가 질병의 진행, 플라크의 활성화, 혈전 및 급성 관상동맥 질환과 더 밀접한 관련이 있다고 한다(그림 1).

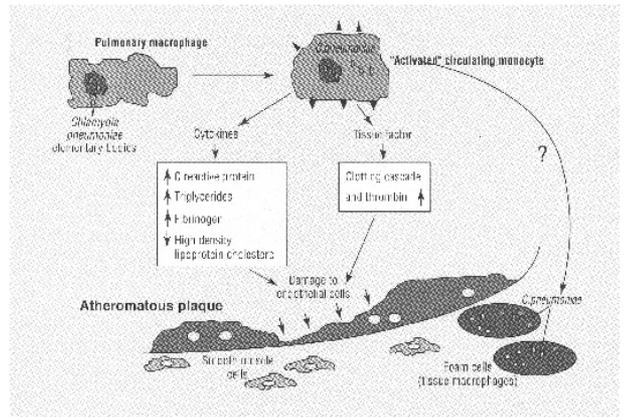


Fig. 1. Hypothesis of atheromatous plaque formation. Macrophages infected with *Chlamydia pneumoniae* produce systemic procoagulant and inflammatory mediators.

### 혈청역학적 조사

항-*C. pneumoniae* 항체 역가의 증가와 죽상경화증의 관련성은 많은 연구자에 의해 증명되었는데, 1988년 Saiku 등[12]이 *C. pneumoniae*와 관상동맥 심장질환과의 관련을 최초로 보고한 바에 의하면 급성 심근경색을 나타낸 남자 38명 중 26명(68%)에서 클라미디아 지다당류(lipopolysaccharide)의 항원결정기(epitope)에 대한 항체의 증가가 있었고, 대조군은 3%만이 증가가 있었으나 만성 관상동맥 심장질환 환자에서는 증가가 없었다고 한다. 더욱이 만성 관상동맥 심장질환이나 급성 심근경색증이 있는 환자에서 미세면역형광법(microimmunofluorescence assay: MIF)으로 측정된 IgG와 IgA 항-*C. pneumoniae* 항체 역가는 대조군의 역가와 비교하여 일반적으로 유의하게 증가하였다. 급성 심근경색은 원질환(原疾患)인 만성 *C. pneumoniae* 감염의 악화와 관련이 있다고 하였는데, 이들 환자에서 혈청변환(seroconversion)은 클라미디아 지다당류와 항체의 상대적인 양이 급격하게 불균형을 나타냈었다는 징후라는 것이다.

Thom 등[13]은 혈관 촬영술에 의해 관상동맥 심장질환으로 진단된 환자의 항체 평균 역가가 관상동맥이 정상인 대조군에서 보다 더 높다고 하였는데, IgG 항체의 역가가 1/64 이상인 사람들이 역가가 낮은 사람에 비해서 죽상경화 병변이 있을 확률이 2배 이상이었다. 이 조사에서는 흡연을 고려하지 않았으나, 흡연 등 여러 위험인자를 고려한 다른 조사에서도 항체의 역가가 독립된 위험인자가 되었다.

네델란드에서 조사한 바에 의하면 항-*C. pneumoniae* 항체 역가의 증가는 심장병사, 심근경색 혹은 협심증 등 관상동맥 심장질환을 발생시키는 독립된 위험인자이었다. 경(頸)동맥 죽상경화증의 경우에도 마찬가지로

였는데, 항-C. pneumoniae 항체 역가가 증가한 환자에서는 다른 위험인자의 차이를 교정한 후에도 유병률이 2배나 더 많았으며, 나이가 55-64세에서보다 45-54세 사이의 상대적으로 젊은 환자에서 이런 현상은 더욱 뚜렷하였다고 한다.

혈청검사의 문제점으로 항-C. pneumoniae 항체 양성을 나타내는 역가의 경계치를 다소 인위적으로 정했다거나, 대조군의 유형을 정하는 문제, 경계치의 통계적 유의성에 대해 비판의 여지가 남아 있지만, 모든 조사에서 일치하는 소견은 C. pneumoniae와 관상동맥 심장질환과의 진실한 관련성이 있다고 하는 것이다.

### 죽상종 플라크의 직접 검사

Shor 등[14]이 부검에서 관상동맥의 죽상경화 병변에서 C. pneumoniae의 존재를 처음으로 보고하였는데, 외상으로 죽었던 7명의 관상동맥 조직 모두에서 전자현미경상 클라미디아와 비슷한 구조물을 발견했으며, 이중 5검체는 C. pneumoniae의 면역세포화학 염색에서 양성으로 나타났다고 보고하였다. 중합효소연쇄반응과 면역조직화학 분석법을 이용한 조사에서 비 심장질환으로 죽은 36예 중 20예(56%)에서 두 가지 검사 중 하나 이상에서 양성이었으며, 21개의 병소 중에서 6예에서 전형적인 배(梨) 모양의 C. pneumoniae를 전자현미경으로 증명하였다[15].

항체 음성인 8예 중 6예가 플라크에서 C. pneumoniae가 검출되었고, 항체의 역가 낮은 (1/8-1/32) 20예 중 14예에서 C. pneumoniae가 검출되었으나, 역가가 높은(1-64/-1/512) 6예에서는 단 1예도 검출되지 않아 C. pneumoniae와의 관련성을 부정할 수 있는 결과도 있다. 그러나 이는 균이 죽상종 병변의 깊은 곳에 위치하여 항체 산생을 계속 자극하지 못하였거나 적어도 미세면역형광법으로는 검출되지 않는 항체 농도이기 때문이란 설명이다.

### 죽상종에서 C. pneumoniae의 배양

C. pneumoniae 1주가 심장 이식수술을 받은 한 환자의 관상동맥 죽상종에서 성공적으로 분리되었고, 시험관에서 배양되었다[16]. 그러나 C. pneumoniae의 배양은 마치 골반염증성질환과 트라코마 병소에서 C. trachomatis의 항원이나 DNA의 검출비율은 높으나, 균의 분리는 드물게 보고되는 것과 유사하다.

### 말초혈액을 이용한 중합효소연쇄반응

C. pneumoniae가 죽상경화증과 관상동맥 심장질환의 원인인자로서 역할을 하는지를 밝히려는 시도는 검사방법의 특이도와 예민도 문제로 방해받고 있다.

즉, C. pneumoniae의 혈관감염이 있다고 확인할 수 있는 간단하고 믿을 만한 검사법은 아직 없기 때문이다. 항체 형성이 없는 만성 C. pneumoniae의 감염도 있기 때문에 혈청검사는 만성감염에서는 신뢰도가 떨어지는 지표이다. Naidu 등[17]은 말초혈액에서 C. pneumoniae의 DNA를 검출하는 중합효소연쇄반응 검사에서 대조군보다 심근경색이나 만성 관상동맥 심장질환이 있는 환자에서 더 많이 검출되었으며, 항체의 역가가 1/32이상에서 더 많았다. C. pneumoniae가 단핵세포 내에 존재하므로, 단핵세포를 이용하여 진단을 하게 되는데, 이는 활동성 결핵감염의 경우에 시행하는 중합효소연쇄반응 검사의 의의와 비슷하다고 할 수 있다. 그러나 이 방법이 미세면역형광법과 다른 혈청검사보다 우수한 지는 아직 더 조사를 해야 한다.

### 동물 실험

C. pneumoniae는 사람에서 사람으로 전파되며, 동물 병원소는 확인된 바가 없다. 그러나 C. pneumoniae와 접촉한 동물은 실험적으로 야기된 감염에 감수성이 있다. C. pneumoniae와 숙주의 면역체계 및 만성 질환, 특히 죽상경화증에서 이에 이어서 일어나는 조직 파괴간의 상호작용 가능성에 대해 동물 실험 모델을 사용하고 있다. C. pneumoniae를 사이노몰구스(cynomolgus) 원숭이 비강 내에 접종을 한 다음, rectal swab에서 증명할 수 있고, 오랜 기간동안 균이 지속되므로 전신전파가 일어났음을 의미한다. 실험 쥐 모델에서는 비강내 접종 후 2주 이상 폐 조직에서 분리가 되며, 감염된 대식세포를 통하여 림프절, 비장, 폐장 등 전신적으로 퍼진다고 한다. 다른 실험에서는 급성 폐렴을 유발했다고도 하며, 또한 초감염 후 오랜 시간이 지나면 잠복기로 유지되다가, 스테로이드 치료로 면역을 억제하게 되면 재발된다[18]고 한다. C. pneumoniae를 뉴질랜드 흰토끼에 감염을 시키면 호흡기 질환과 육아종을 형성하며, 역시 전신적으로 퍼지는데 비장조직과 말초 혈액 단핵세포에서 중합효소연쇄반응으로 분리할 수 있다.

Muhlestein 등[19]은 뉴질랜드 흰토끼에 C. pneumoniae (n=20)와 생리식염수(n=10)를 3주 간격으로 계속 비강 내에 접종하며, 콜레스테롤 첨가 식이를 주고, 마지막 접종 후 감염된 쥐와 대조 쥐 중에서 무작위로 7주 코스의 azithromycin 항생제로 치료하는 군과 치료하지 않은 군으로 나눈 다음, 3개월 후에 토끼를 잡아 대동맥을 잘라서 맥관내막의 비후 유무와 면역형광법으로 C. pneumoniae의 검출을 시도하였다. 맥관내막 비후는 대조군(0.16 mm)에 비하여 감염군(0.55 mm)에서 현저하게 두꺼워져 있었으며, 그러나 이런 변화는 azithromycin 항생제로 치료한 감염동물에서는 볼 수가 없었다. C. pneumoniae 항원은 치료하지 않은 2마리와 치료한 3마리에서 검출되었으나, 대조군에서는 한 마리도 검출되

지 않았는데, 이는 *C. pneumoniae*와 죽상경화증의 인과관계를 뒷받침하는 실험이다.

## 요 약

만성 *C. pneumoniae* 혈관 감염과 죽상경화증 특히 관상동맥 심장병질환 사이에는 일관되고 독립적인 관련성이 있다. 항-*C. pneumoniae* 항체의 역가는 병이 없는 대조군에서 보다 관상동맥 심장질환 환자에서 더 높고, 증가된 역가는 장래 심혈관 질환을 발생할 수 있는 위험인자이다. 관상동맥의 직접검사에서 죽상종 플라크내에서 *C. pneumoniae* 균과 항원이 자주 검출되지만, 병변에 가까운 정상조직이나, 정상적인 관상 동맥에서는 발견되지 않는다. 사망원인이 심장병이 아닌 경우보다는 관상동맥 심장질환으로 사망한 사람의 혈관에서 *C. pneumoniae*가 더 잘 발견되며, 이 때 감염이 죽상경화 병변의 초기 발생보다 앞서거나 혹은 동반된다. 주요 방법들의 문제점에도 불구하고 *C. pneumoniae*는 죽상경화 병변에서 분리되고 배양되고, 동물 실험 모델에서는 계획적인 감염이 그런 병변의 발생을 일으키기도 하였다.

## 참 고 문 헌

- Schachter J and Caldwell HD. *Chlamydiae*. *Ann Rev Microbiol* 1980;34:285-309.
- Gupta S and Camm AJ. *Chronic infection, chlamydia and coronary heart disease*. 1st ed Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1999:23-60.
- Boaz A and Rayner M. *Coronary heart disease statistics, British Heart Foundation/Coronary Prevention Group. Statistics Database*;1995.
- 정중호. 성인병정복. 한국경제신문 Jul 13, 2001; 41.
- Sumpter MT, Dunn MI. *Is coronary artery disease an infectious disease?* *Chest* 1997;112:302-3.
- Criqui MH and Ringel BL. *Does diet or alcohol explain the French paradox?* *Lancet* 1994;344:1719-23.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. *Coronary plaque disruption*. *Circulation* 1995;92:657-71.
- Mora R, Lupu F, Simionescu N. *Prelesional events in atherogenesis. Colonisation of apolipoprotein B, unesterified cholesterol and extracellular phospholiposomes in the aorta of hyperlipidemic rabbit. Atherosclerosis* 1987;67:143-54.
- 이원길. 감염과 종양. 대한임상미생물학회지 2000;3(1):16-22.
- Osler W. *Diseases of the arteries*. In: *Modern Medicine: Its practice and theory* (Osler W, ed.). Lea & Febiger, Philadelphia, USA, 1908; pp429-47.
- Gupta S and Camm AJ. *Is there an infective aetiology to atherosclerosis?* *Drugs Aging* 1998;13:1-7.
- Saiku P, Mattila KJ, Nieminen MS et al. *Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic heart disease and acute myocardial infarction*. *Lancet* 1988;ii:983-6.
- Thom DH, Wang SP, Grayston JT et al. *Chlamydia pneumoniae strain TWAR antibody and angiographically demonstrated coronary artery disease*. *Arterioscl Thromb* 1991;1:547-51.
- Shor A, Kuo CC, Patton DL. *Detection of Chlamydia pneumoniae in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques*. *S Afr Med J* 1992;82:158-61.
- Kuo CC, Shor A, Campbell et al. *Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries*. *J Infect Dis* 1993;167:841.
- Ramirez JA. *Isolation of Chlamydia pneumoniae from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis*. *The Chlamydia pneumoniae /Atherosclerosis Study Group. Ann Intern Med* 196;125: 979-82.
- Naidu BR, Ngeow YF, Kannan P et al. *Evidence of infection obtained by polymerase chain reaction in patients with acute myocardial infarction and coronary heart disease*. *J Infect Dis* 1997; 35:199-200[letter].
- Laitinen K, Lauria A, Leinonen M, Saiku P. *Reactivation of Chlamydia pneumoniae infection in mice by cortisone*. *Infect Immun* 1996;64:1448-90.
- Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH et al. *Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model*. *Circulation* 1998;97:633-6.