

심근경색과 *Chlamydomphila pneumoniae* 감염의 관련성

은상진¹, 허운보², 김유경², 이난영², 이원길^{2*}, 채성철³

포항성모병원 진단검사의학과¹, 경북대학교 의과대학 임상병리학교실², 내과학교실³

배 경 : *Chlamydomphila pneumoniae* 감염과 심근경색의 관련성에 관한 보고가 증가하고 있으나 여전히 논란의 여지가 있다. 저자들은 *C. pneumoniae* 감염과 심근경색의 관련 여부를 알아보고자 하였다.

방 법 : 급성 심근경색으로 확진된 환자 54명과 심근경색의 과거력이 있는 사람 33명, 건강 대조군 60명을 대상으로 하여 혈청과 단핵세포를 얻었다. 자가제조 미세면역형광법(mIF)으로 혈청 내 *C. pneumoniae*에 대한 IgG와 IgM항체를 측정하였으며, 중합효소 연쇄반응(PCR) 검사로 단핵세포에서 *C. pneumoniae* DNA를 검출하였다.

결 과 : 자가제조 mIF법에 의한 IgM 항체는 대조군에서 5.0%, 급성 심근경색 환자군에서 29.6% (OR 8.00) 그리고 심근경색 과거력이 있는 군의 6.1% (OR 1.23)에서 각각 양성으로 나타났다. IgG 항체는 대조군에서 60.0%, 급성 심근경색 환자군에서 92.6% (OR 8.33) 그리고 심근경색의 과거력이 있는 군에서 87.9% (OR 4.83)의 양성률을 보였다. 또한 항체 역가도 대조군에 비하여 급성 심근경색 환자군과 심근경색의 과거력이 있는 군에서 증가하는 경향을 나타내었다. 단핵세포에서 *C. pneumoniae* DNA 검출은 모두 음성이었다.

결 론 : 급성 심근경색 환자군과 심근경색의 과거력을 가진 군에서 자가제조 mIF법에 의한 항체 양성률과 역가가 대조군보다 훨씬 높은 것으로 미루어 볼 때 *C. pneumoniae* 감염이 심근경색의 하나의 위험인자가 될 수 있을 것으로 생각된다.

서 론

*Chlamydomphila pneumoniae*는 이 균주가 처음 분리된 실험실 번호(TW-183과 AR-39)에서 이름을 따서 TWAR 균주로 불리고 있으며, Chlamydia 속(屬) 중에 세 번째로 발견된 종이다. 다른 Chlamydia와 마찬가지로 에너지를 숙주세포에 의존하며, 세포 내에서만 생존하는 세균이다. 1999년에 Everett 등[1]이 16S와 25S 라이보솜 유전자의 염기서열을 분석하여 Chlamydiaceae에 속한 Chlamydia 속을 Chlamydia와 Chlamydomphila 두 가지로 나누어 재분류하였는데 *Chlamydia trachomatis*는 속명이 바뀌지 않고, *Chlamydomphila pneumoniae*와 *Chlamydomphila psittaci*는 속명이 바뀌게 되었다. *C. pneumoniae*는 폐렴이나 다른 급성 호흡기 감염의 흔한 원인균으로 입원 및 외래 환자

폐렴 원인의 10%를 차지하고 있으며 폐렴의 원인 중 4-5 번째를 점하고 있다[2]. 대부분의 *C. pneumoniae*가 증상이 경하거나 없는 잠복성 감염이나 만성 감염으로 지속되는 경향을 보이지만 간혹 심한 폐렴으로 사망하기도 한다. 초감염은 주로 소아에서 흔한데 특히 5세부터 14세 사이에서 가장 흔하며, 성인의 대부분은 주로 과거감염이다.

죽상경화증을 비롯한 허혈성 심장질환은 세계적으로 인간의 유병률과 사망률의 주요 원인 중 하나이며 2002년도 우리나라 통계청 사망원인통계에 의하면 1위 암, 2위 뇌혈관질환에 이어, 동맥경화증과 허혈성 심장질환이 3위로서 인구 10만 명당 25.6명이 사망하였다[3, 4]. 전통적인 관상동맥 심장질환 발생의 위험인자로 나이, 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 및 이 질환에 대한 가족력 등이 있다. 그러나 심근경색증 환자 중 30%에서는 이들 위험인자가 없음에도 불구하고 심한 관상동맥 심장질환을 경험하였고[5], 프랑스 사람들은 흡연을 많이 하므로 위험도가 높을 것임에도 포도주의 항산화 효과로 인한 보호작용으로 관상동맥 심장질환 유병률은 그다지 높지 않은 것[6] 등은 이들 위험 인자만으로는 충분한 설명이 되지 않음을 시사한다. 1908년 Osler[7]가 죽상경화증의 발생

본 논문은 2004년도 (제)정무학술 장학재단의 지원으로 이루어졌음.

접 수 일: 04/8/3 게재승인일: 04/9/17

교신저자: 이원길

(700-422) 대구광역시 중구 삼덕2가 50

경북대학교병원 진단검사의학과

TEL : (053) 420-5292 FAX : (053) 426-3367

E-mail : leewk@knu.ac.kr

기전의 원인인자로서 만성감염이 관련이 있다고 하였으나, 비교적 최근까지는 주목을 받지 못하였다. 이후 1940년대 남미에서 성병성 림프육아종 진단 목적으로 “피내 Frei 검사”를 시행한 연구에서, 죽상경화증 환자에서도 가끔 양성으로 나타나 최초로 Chlamydia와 죽상경화증과의 관련성을 보고하였다[8]. 1980년대 이후부터 여러 연구자들에 의하여 *C. pneumoniae*와 혈관 질환과의 임상적인 관련성을 확인하기 위한, 혈청역학적, 병리학적 및 동물실험 연구가 활발하게 진행됨으로써 *C. pneumoniae*가 죽상경화증 특히, 관상동맥 심장질환과 심근경색의 발생과 진행에 직접 관련이 있다는 보고들이 많이 있었으며[9], 또한 반대로 관련이 없다고 하는 보고들도 있었다[10].

저자들은 심근경색 환자에 있어서 *C. pneumoniae* 감염과의 관련성을 알아보기 위하여, 급성 심근경색으로 확진된 환자와 심근경색의 과거력이 있는 사람들을 대상으로 *C. pneumoniae*에 대한 미세면역형광법(microimmunofluorescence, mIF)과 중합효소 연쇄반응(PCR) 검사를 실시하였다.

재료 및 방법

1. 대상

경북대학교병원 순환기 내과에서 ESC/ACC (European Society of Cardiology/American College of Cardiology) 지침에 의하여 급성 심근경색으로 확진된 환자 54명(남자 33명, 여자 21명)과 급성 심근경색이 발생하고 나서 최소 3주에서 최장 10년(평균 2년 10개월)이 지난 사람 33명(남자 26명, 여자 7명)을 대상으로 하였으며, 건강증진센터에 건강검진을 받으러 온 사람 중 심장질환이 없는 건강인 60명(남자 32명, 여자 28명)을 대조군으로 하였다. 급성 심근경색 환자군의 평균 연령은 남자가 63.2 (41-89)세, 여자가 63.0 (53-85)세로 전체로는 63.1 (41-89)세이었고, 심근경색의 과거력이 있는 군은 남자가 54.1 (30-77)세, 여자가 70.3 (63-77)세로 전체로는 57.9 (33-77)세이었다. 대조군의 평균 연령은 남자 57.1 (27-70)세, 여자 60.0 (24-76)세로서 전체로는 58.3 (24-76)세이었다.

2. 검체 채취

대조군과 환자 모두 혈액을 채취하여 EDTA가 들어있는 용기와 항응고제가 들어있지 않은 시험관에 각각 3 mL씩 넣었다. 혈청은 한 시간 이내에 분리하였고, 즉시 검사를 하지 않을 경우 -70℃에 보관하여 사용하였다.

항-*C. pneumoniae* IgG와 IgM 항체를 자가제조한 mIF법으로 검사하였다.

항응고제를 사용한 전혈로부터 말초혈액 단핵세포 내에 있는 *C. pneumoniae*를 PCR법으로 검출하였다.

3. 검사 방법

1) mIF

(1) **항원 준비:** *C. pneumoniae* TW-183 (Centers for Disease Control and Prevention, USA)을 HeLa 세포에서 배양하고, *C. trachomatis*와의 교차반응을 보기 위하여 McCoy 세포에 배양한 다음, 기본체를 항원으로 사용하기 위해서 분획원심침전법으로 분리하였다. 0.02% 포르말린이 함유된 인산완충용액으로 만든 2% 난황 용액에서 보텍스 교반기로 다시 잘 섞었다. 이렇게 만든 기본체와 음성대조로서 초음파로 처리한 HeLa 세포를 깨끗한 12 well multi-spot 현미경 슬라이드의 각 well 위에다 제조된 *C. pneumoniae*와 *C. trachomatis* 항원 부유액과 음성대조 부유액을 각각 겹치지 않게 팬촉으로 접종하였다. 항원 슬라이드를 실온에서 2시간 말린 후 15분간 아세톤으로 고정된 다음 사용할 때까지 얼려 놓았다.

(2) **혈청 검사:** 혈청을 인산완충용액(pH 7.2)으로 1:8에서 1:1024까지 2배수 연속 희석하여 슬라이드의 각 well에 순서에 따라 30 µL씩 차례로 떨어뜨린 후 37℃에서 30분간 암반응시키고 인산완충용액으로 10분간 2회 진탕하여 수세하였다. 슬라이드의 각 well에 인산완충용액으로 1:60으로 희석시킨 형광 표지된 항-인 IgG와 IgM (FITC-conjugated rabbit anti-human immunoglobulin: Dako 사, 덴마크)을 각각 30 µL씩 가하여, 37℃에서 30분간 암반응시키고 인산완충용액으로 수세한 후 형광현미경으로 관찰하였다. 혈청 중에 항-*C. pneumoniae* IgG나 IgM 항체가 있으면 형광 표지된 항-인 IgG나 IgM과 결합하여 형광을 나타내게 되는데 가장 높은 희석배수를 역가로 판정한다. 항-*C. pneumoniae* IgG가 1:32-1:256일 때 과거 감염으로 판독하며, IgG가 1:512 이상이거나, IgM이 1:16 이상일 때를 최근감염으로 판정하였다[11].

2) PCR

(1) **PCR:** 항응고제를 사용한 전혈을 원심분리하여 단핵세포를 분리한 다음 Wizard genomic DNA purification kit (Promega Corporation, Madison, WI, USA)를 이용하여 DNA를 추출하였다. *C. pneumoniae*의 주외막단백(major outer membrane protein: MOMP)의 유전정보가 등록되어 있는 ompA를 증폭하기 위하여 이중 중합효소 연쇄반응(“touchdown” nested PCR)을 GeneAmp PCR system 9600 (Perkin Elmer, Roche, Ohio, USA)을 실시하였다[12].

(2) **정도판리:** 검사의 정확도를 높이기 위하여 양성대조로 *C. pneumoniae*의 DNA를, 음성대조로는 검체의 DNA 대신에 증류수를 사용하였고, 중합효소 억제제를 확인하기 위하여 내부표준물질(internal control)로 β -actin (838 bp)을 사용하였다.

(3) **전기영동:** 첫 번째와 두 번째 PCR 증폭산물은 ethidium bromide로 염색된 2% 아가로스 겔로 전기영동을 실시하여 자외선 조사기로 관찰하고 폴라로이드 사진 촬영을 하였다.

Table 1. Seropositivity of anti-*Chlamydomphila pneumoniae* IgM and IgG antibody in acute myocardial infarction (MI), old MI and control group

		No. (%) positive		
		No.	IgM	IgG
Acute MI	Total	54	16 (29.6)	50 (92.6)
	Male	33	10 (30.3)	32 (97.0)
	Female	21	6 (28.6)	18 (85.7)
Old MI	Total	33	2 (6.1)	29 (87.9)
	Male	26	2 (7.7)	22 (84.6)
	Female	7	0 (0.0)	7 (100.0)
Control	Total	60	3 (5.0)	36 (60.0)
	Male	32	1 (3.1)	19 (59.4)
	Female	28	2 (7.1)	17 (60.7)

Table 2. Anti-*Chlamydomphila pneumoniae* IgM antibody titer distribution in acute myocardial infarction (MI), old MI and control group

		IgM titer (cumulative percentage)			
		<1:8	1:8	1:16	1:32
Acute MI		25 (46.3)	13 (70.4)	13 (94.4)	3 (100.0)
Old MI		22 (66.7)	9 (93.9)	1 (97.0)	1 (100.0)
Control		49 (81.6)	8 (95.0)	2 (98.3)	1 (100.0)

Table 3. Anti-*Chlamydomphila pneumoniae* IgG antibody titer distribution in acute myocardial infarction (MI), old MI and control group

		IgG titer (cumulative percentage)							
		<1:8	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:1024
Acute MI		1 (1.9)	1 (3.7)	2 (7.4)	4 (14.8)	7 (27.8)	12 (50.0)	15 (77.8)	4 (85.2)
Old MI		1 (3.0)		3 (12.1)	3 (21.2)	5 (36.4)	12 (72.7)	6 (90.9)	2 (97.0)
Control		3 (5.0)	7 (16.7)	14 (40.0)	16 (66.7)	9 (81.7)	5 (90.0)	6 (100.0)	

4. 통계처리

SPSS (version 11.5, SPSS사, Chicago, USA)를 이용하여 위험도는 교차비(odds ratio: OR)를 산출하였다.

결 과

1. 항-C. pneumoniae IgM 및 IgG 항체 양성률

자가제조한 mIF법에 의한 항-C. pneumoniae IgM 항체는 대조군에서 5.0%, 급성 심근경색 환자군의 29.6% (OR 8.00, 95% 신뢰구간 2.18-29.34, $P=0.001$), 심근경색의 과거력이 있는 군의 6.1% (OR 1.23, 95% 신뢰구간 0.19-7.73, $P=1.000$)에서 각각 양성으로 나타났다. 항-C. pneumoniae IgG 항체 양성률은 대조군이 60.0%인데 비하여, 급성 심근경색 환자군은 92.6% (OR 8.33, 95% 신뢰구간 2.66-26.11, $P=0.000$), 심근경색의 과거력이 있는 군에서는 87.9% (OR 4.83, 95% 신뢰구간 1.51-15.51, $P=0.005$)로 나타났다(Table 1).

2. 항-C. pneumoniae IgG 및 IgM 항체 역가 분포

항-C. pneumoniae IgM 역가의 분포는 최근감염인 1:16 이상이 대조군은 5.0%, 심근경색의 과거력이 있는 군은 6.1%인데 비하여 급성 심근경색 환자군에서 29.6%로 증가하였다(Table 2). IgG 역가의 분포는 대조군에서 최근 감염인 1:512 이상은 한 예도 없고, 과거감염인 1:32이상 1:512 미만이 60%이었으나, 급성 심근경색 환자군에서는 최근감염이 22.2%, 과거감염이 70.4%이었다. 심근경색

의 과거력이 있는 군은 최근감염이 9.1%, 과거감염이 78.8%으로 나타나서, 대조군에 비하여 급성 심근경색 환자군과 심근경색의 과거력이 있는 군에서 역가가 증가하는 경향을 나타내었다(Table 3).

3. PCR 결과

분리된 말초혈액 단핵구의 PCR 검사는 모두 음성으로 나왔다.

고 찰

죽상경화증이 C. pneumoniae 감염과 관련이 있다고 보고됨으로써 새로이 염증질환으로 개념이 변하게 되었다. 즉, 죽상경화증은 단구세포의 침윤이 특징인 혈관의 염증성 반응이며 첫 단계는 단구세포가 혈관의 내막에 들어가서 대식세포로 분화하는 것이다[13]. 이 단구세포는 화학운동성 단구세포 화학주성 단백질 1 (chemokine monocyte chemotactic protein 1: MCP-1)에 의하여 조절을 받고 있는데, 이 때 C. pneumoniae를 포함하고 있는 인체 내 피세포에서 MCP-1 생산을 자극한다[14]. 인체 내에서 C. pneumoniae에 의한 감염 후 변화로서 268개의 인자 중 mRNA의 표현이 증가되는 것은 약 20가지로서 사이토카인(Interleukin-1), 화학운동성물질(MCP-1, Interleukin-8)과 세포성장인자(heparin-binding epidermal-like growth factor, basic fibroblast growth factor와 platelet-derived growth factor B chain) 등이 있다[15]. 죽상경화의 시작과 진행에서부터 마지막으로 죽종이 떨어져 나가는 것까지 모두 염증성 반응이 중요한 역할을 한다[9]. Leatham 등

[16]에 의하면 단구세포의 조직인자가 대조군에서는 0%, 안정된 협심증은 38%, 불안정한 협심증은 64%, 급성 심근경색에서는 53%에서 발견되어 조직인자로 인해 심장 질환에서 과응고가 초래된다고 보고하였다. 시험관 내에서 단순헤르페스 바이러스나 거대세포 바이러스에 감염된 내피세포에서 조직인자의 분비가 많아져서 혈액응고 활성도가 증가하는 것을 보이는 것과 마찬가지로 *C. pneumoniae*에 감염된 동맥내피세포에서도 조직인자의 혈액응고 활성도가 증가된 것을 보여주었다. 또 네덜란드에서 조사한 바에 의하면 항-*C. pneumoniae* 항체 역가의 증가는 심장병에 의한 사망, 심근경색 혹은 협심증 등 관상동맥 심장질환을 발생시키는 독립된 위험인자이며, *C. pneumoniae* 등의 감염이 죽상경화증의 발생에 관여하는 기존의 전통적 위험인자와 서로 상승작용을 하는 위험요소라고 하였다[17].

세계적으로 성인의 *C. pneumoniae* IgG 항체 양성률은 20-80%로 지역마다 다른데, 그 이유는 정확히 설명할 수 없으나 아직까지 밝혀지지 않은 독성인자나 유착물질의 분포가 지역적으로 다르거나 숙주의 감수성 요인이 높기 때문이라고 한다[18]. 또 혈청역학적 조사는 방법의 차이, 양성 판단기준의 차이, 급성 심장질환과 관련되어 검체채취시기의 차이나 관상동맥 심장질환의 병기에 따라 차이가 있을 수 있다. 특히 mIF법은 비록 절대표준방법이라고 하나 검사를 수행하기가 어렵고, 표준화되어 있지 않고, 판독이 주관적이며, *C. trachomatis*와 *C. psittaci* 등 다른 종과의 교차반응이 있다[19]. 과거감염을 나타내는 항-*C. pneumoniae* IgG 항체는 미국과 여러 다른 나라에서 성인의 50%이상에서 양성을 보이고 있다. 국내에서는 정 등[20]이 헌혈자에서 77%, 화학검사를 시행한 사람에서 58%의 항체 양성률을 보고하였으며 본 연구에서도 대조군에서 60%의 양성률을 보여 이와 비슷한 경향임을 알 수 있었다. Tuuminen 등[21]은 효소면역법을 이용한 연구에서 노인이 되면 IgG는 남자 100%, 여자 75%, IgA는 남자 100%, 여자 73%로 차이가 있다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 대조군의 IgG 항체 양성률이 남자 59.4%, 여자 60.7%로 성별에 따른 차이를 보이지 않았다 ($P=0.916$).

항체 양성률과 관상동맥질환과의 관련성에 관한 연구가 많이 있어 왔다. 1988년 Saiku 등[22]은 급성 심근경색을 나타낸 남자 38명 중 26명(68%)에서 Chlamydia 지질다당류의 항원 결정기에 대한 항체의 증가가 있었고, 대조군은 3%만이 증가가 있었다고 하였다. 또 급성 심근경색 환자에서 mIF법으로 측정된 항-*C. pneumoniae* IgG와 IgA 항체 역가를 대조군의 역가와 비교하여 유의하게 증가하였다고 보고하였는데 본 연구에서도 이와 비슷한 결과를 보였다. 또한 관상동맥질환의 치료와 예방에 항균제를 사용하여 관상동맥질환이 감염질환임을 시사하는 임상 연구가 많이 있었다. Gupta 등[23]은 심근경색을 앓은 성인 남자 220명을 항체 역가에 따라 음성군, 중간군

(1:8-1:32), 양성군(1:64 이상)의 세 군으로 나누어 전향적으로 부작용을 조사한 결과 양성군이 음성군보다 4배 (OR 4.2)의 위험이 있고, azithromycin을 짧게 투여한 경우에는 위험이 낮아진다고 하였다. Maass 등[24]에 의하면 죽종의 16%에서 살아있는 *C. pneumoniae* 균을 배양하였으며 30%에서 DNA를 검출하였는데, 호흡기 감염의 균주와 DNA의 염기서열이 다르지 않아서 호흡기에 침입한 균주가 전신순환에 들어가는 것으로 제시되었다. 그러나 *C. pneumoniae*가 원인인자인지는 정확히 판단할 수 없을 지라도, 이렇게 혈관 내벽에 살아있는 균이 존재한다는 이유만으로도 관상동맥질환의 치료 및 예방에 있어서 항균제 치료의 잘 조절된 임상 연구를 정당화한다고 할 수 있다.

그러나 중증의 간동맥경화증에서는 IgG와 IgA가 각각 61%와 30%인데 반해 경증인 경우 IgG와 IgA가 각각 67%와 42%로 나와 중증도와 일치하지 않는다는 보고가 있었다[25]. 또 Chlamydia의 지질다당류 항체검사는 건강인과 환자 사이에 차이가 있으나, 주외막단백을 검사하는 항체는 이 둘 사이에 유의한 차이가 나타나지 않았다고 하며, 또한 급성 심장질환이 최근에 있었느냐 혹은 오래 전에 있었느냐에 따라서도 유의한 차이가 나타나지 않았다고 하여[26], 본 연구와 비슷한 결과를 보였다.

Naidu 등[27]은 말초혈액에서 *C. pneumoniae*의 DNA를 검출하는 PCR 검사에서 대조군보다 심근경색이나 만성 관상동맥 심장질환이 있는 환자에서 더 많이 검출되었으며, 항체의 역가가 1:32 이상에서 더 많았다고 하였다. 그러나 설령 죽종을 포함한 병변에서 *C. pneumoniae* 균이 분리되거나 DNA가 검출된다고 해서 *C. pneumoniae*가 죽종의 원인이라고 단정할 수 없다. 그 이유로는 첫째, 세포 배양법과 PCR 등 핵산검출법이 양성인 경우에도 혈청검사가 음성으로 나타나 일치하지 않는 경우가 많고, 또한 세포 배양법과 PCR법도 잘 일치하지 않는 경우가 많기 때문이다. 둘째, *C. pneumoniae*의 검사방법이 잘 개발되어 있지 않고 표준화되어 있지 않은 것이 연구결과가 다양하게 나타나는 것과 관련이 있다. 셋째, *C. pneumoniae*는 매우 흔한 균이기 때문에 염증성 조직에 이차적으로 침착할 수도 있어 Jackson 등[28]은 “방관자 설”을 주장하였다. Campbell 등[29]도 대동맥관, 간, 혈관, 비장, 피부, 육아종 등 많은 조직에서 균이 증명되어도 단순히 염증 조직에 이차로 침착한 것으로 볼 수 있다고 주장하였다. 즉 PCR과 같은 핵산증폭법은 임상 검체에서 적은 수의 미생물을 검출할 수 있으나 건강인에서도 양성을 보일 수 있으며 검출 결과 또한 연구자에 따라 차이가 많다. 이미 확인된 죽상경화로 인한 심장질환 환자에서 말초혈액 단핵세포내의 *C. pneumoniae* DNA의 검출율이 9%[30]-59%[31]로 다양하게 보고되고 있는데 이와 같은 차이는 분석법의 차이, 중합효소 반응 억제제 함유 여부, 검체채취시기의 차이와 군수에 따른 것이라고 할 수 있다.

본 연구에서는 IgM 항체 양성으로 최근감염인 예에서

도 PCR 양성이 하나도 없었다. 이에 대해 정확하게 설명하기 어렵지만 죽상경화증은 자가면역질환과 같은 만성 감염질환으로서 감염인자가 인체와 닮은 분자구조 혹은 보조인자의 효과를 나타내어 면역반응을 일으키므로 병변에는 감염인자가 있지 않을 수도 있기 때문에 생각할 수 있다[32]. 가장 설득력 있는 설명은 살아 있는 균에 의한 것보다는 항원이 지속적으로 존재하는 것이 죽상경화증의 병적기전이라는 것을 들 수 있다[33]. 거의 대부분의 연구에서 동맥조직 등 조직에서의 균의 검출과 혈청검사가 서로 잘 일치하지 않았다. 많은 연구자들이 동맥경화증 조직에서의 *C. pneumoniae* 검출로, 질환의 원인으로서의 역할을 평가하고 심근경색 등의 급성 심혈관 질환에서 *C. pneumoniae* 감염이 질환 발생에 공헌을 하는지를 결정하고자 하였으나 이런 방법으로는 결정적인 확실한 답을 얻기가 어렵다. 따라서 앞으로 동물모델과 실험관에서 동맥혈관 세포배양을 이용하는 연구 및 인체에서의 치료를 시도하는 연구에 노력을 집중시켜야 원인 역할을 결정할 수 있을 것이다[34].

본 연구에서 관상동맥 심장질환의 전통적 위험인자에 대한 조사 후에 여러 위험인자와의 관련성과 그 기여도를 밝히는 연구가 이어져야 할 것으로 사료된다. 또 관상동맥 심장질환과 거대세포 바이러스나 *Helicobacter pylori* 등 다른 감염체의 단독감염이나 *C. pneumoniae*와의 동시감염과의 관련성에 대한 연구를 통해서 이 질환의 복합적인 병인을 밝히는데 도움이 될 것으로 사료된다.

결론적으로 급성 심근경색 환자와 과거력을 가진 군에서 말초혈액 단핵세포의 *C. pneumoniae* DNA가 검출된 예는 없었으나, mIF법에 의한 항체 양성률과 역가가 정상 대조군보다 훨씬 높은 것으로 미루어 볼 때 *C. pneumoniae* 감염이 심근경색의 하나의 위험인자가 될 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Everett KD, Bush RM, Anderson AA. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. Int J Syst Bacteriol 1999;49:415-40.
2. Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, Mordhorst CH, Saitku P, Thom DH, et al. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. J Infect Dis 1990;161:618-25.
3. Sumpter MT and Dunn MI. Is coronary artery disease an infectious disease? Chest 1997;112:302-3.
4. Lee JW. The Statistical Result of the Cause of Death In 2002. Korea National Statistical Office 2003.
5. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995;92:657-71.
6. Criqui MH and Ringel BL. Does diet or alcohol explain the French paradox? Lancet 1994;344:1719-23.
7. Osler W. Diseases of the arteries, p.426-47. In W. Osler and T. MacCrae (ed.), Modern medicine: its theory and practice in original contributions by American and foreign authors. Lea & Febiger, Philadelphia, Pa, 1908.
8. Gupta S and Camm AJ. Chronic infection, chlamydia and coronary heart disease. 1st ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1999:23-60.
9. Boman J and Hammerschlag MR. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: Critical assessment of diagnostic methods and relevance to treatment studies. Clin Microbiol Rev 2002;15:1-20.
10. Altman R, Rouvier J, Scazziotto A, Absi RS, Gonzalez C. Lack of association between prior infection with *Chlamydia pneumoniae* and acute or chronic coronary artery disease. Clin Cardiol 1999;22:85-90.
11. Kim SE, Choi TY, Kim S, Kim KS. The serologic diagnosis on *Chlamydia trachomatis* infection by the micro-immunofluorescence test. Korean J Clin Pathol 1999;19: 522-8.
12. Choi TY, Kim DE, Choi MY. Detection of *Chlamydia pneumoniae* using 'Touchdown' PCR. Korean J Clin Pathol 1998;18:570-6.
13. Yamaguchi H, Haranaga S, Widen R, Friedman H, Yamamoto Y. *Chlamydia pneumoniae* infection induces differentiation of monocytes into macrophages. Infect Immun 2002;70:2392-8.
14. Molestina RE, Miller RD, Lentsch AB, Ramirez JA, Summersgill JT. Requirement for NF-kappaB in transcriptional activation of monocyte chemotactic protein 1 by *Chlamydia pneumoniae* in human endothelial cells. Infect Immun 2000;68:4282-8.
15. Coombes BK and Mahony JB. cDNA array analysis of altered gene expression in human endothelial cells in response to *Chlamydia pneumoniae* Infection. Infect Immun 2001;69:1420-7.
16. Leatham EW, Bath PM, Tooze JA, Camm AJ. Increased monocyte tissue factor expression in coronary disease. Br Heart J 1995;73:10-3.
17. Valtonen VV. Role of infections in atherosclerosis. Am Heart J 1999;138:S431-3.
18. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? Lancet 1997;350:430-6.
19. Wong YK, Sueur JM, Fall CH, Orfila J, Ward ME. The species specificity of the microimmunofluorescence antibody test and comparisons with a time resolved fluoros-

- copic immunoassay for measuring IgG antibodies against *Chlamydia pneumoniae*. J Clin Pathol 1999;52:99-102.
20. Jung YS, Lee KW, Kim HS, Kwon OH, Kim SL, Yoon KJ. Prevalence of antibodies against *chlamydia pneumoniae* among blood donors and patients with tests of blood chemistry and *Mycoplasma pneumoniae* antibody. Korean J Infect Dis 1993;25:131-8.
 21. Tuuminen T, Varjo S, Ingman H, Weber T, Oksi J, Viljanen M. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* immunoglobulin G and A antibodies in a healthy Finnish population as analyzed by quantitative enzyme immunoassays. Clin Diagn Lab Immunol 2000;7:734-8.
 22. Saikku P, Mattila K, Nieminen MS, Huttunen JK, Leinonen M, Ekman MR, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 1988;2:983-6.
 23. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kasiki JC, Camm AJ. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. Circulation 1997;96:404-7.
 24. Maass M, Bartels C, Engel PM, Mamat U, Sievers HH. Endovascular presence of viable *Chlamydia pneumoniae* is a common phenomenon in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998;31:827-32.
 25. Ericson K, Saldeen TG, Lindquist O, Pahlson C, Mehta JL. Relationship of *Chlamydia pneumoniae* infection to severity of human coronary atherosclerosis. Circulation 2000;101:2568-71.
 26. Schumacher A, Lerkerod AB, Seljeflot I, Sommervoll L, Holme I, Otterstad JE, et al. *Chlamydia pneumoniae* serology: importance of methodology in patients with coronary heart disease and healthy individuals. J Clin Microbiol 2001;39:1859-64.
 27. Naidu BR, Ngeow YF, Kannan P, Jeyamalar R, Khir A, Khoo KL, et al. Evidence of *chlamydia pneumoniae* infection obtained by the polymerase chain reaction in patients with acute myocardial infarction and coronary heart disease. J Infect Dis 1997;35:199-200.
 28. Jackson LA, Campbell LA, Kuo CC, Rodriguez DI, Lee A, Grayston JT. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from a carotid endarterectomy specimen. J Infect Dis 1997;176:292-5.
 29. Campbell LA, Kuo CC, Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* and cardiovascular disease. Emerg Infect Dis 1998;4:571-9.
 30. Wong YK, Dawkins KD, Ward ME. Circulating *Chlamydia pneumoniae* DNA as a predictor of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1999;34:1435-9.
 31. Boman J, Soderberg S, Forsberg J, Birgander LS, Allard A, Persson K, et al. High prevalence of *Chlamydia pneumoniae* DNA in peripheral blood mononuclear cells in patients with cardiovascular disease and in middle-aged blood donors. J Infect Dis 1998;178:274-7.
 32. Yamamoto Y. PCR in Diagnosis of Infection: Detection of Bacteria in Cerebrospinal Fluids. Clin Diagn Lab Immunol 2002;9:508-14.
 33. Hoymans VY, Bosmans JM, Ieven M, Vrints CJ. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis. Acta Chir Belg 2002;102:317-22.
 34. Kuo C and Campbell LA. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in arterial tissues. J Infect Dis 2000;181(S3):S432-6.

Association of Myocardial Infarction and *Chlamydomphila pneumoniae* Infection

Sang Jin Eun¹, Woon Bo Heo², You Kyung Kim², Nan Young Lee², Won Kil Lee^{2*}, and Sung Chul Chae³

Department of Laboratory Medicine¹, Pohang St. Mary's Hospital, Pohang; Departments of Clinical Pathology², and Internal Medicine³, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Background: Although there are growing evidences linking *Chlamydomphila pneumoniae* infection to myocardial infarction, it remains controversial. The authors intended to assess whether *C. pneumoniae* infection is associated with myocardial infarction.

Methods: Sera and peripheral mononuclear cells (PMNCs) were collected from 54 cases of acute myocardial infarction (MI), 33 cases of old MI, and 60 normal controls. Anti-*C. pneumoniae* IgG and IgM antibodies were measured using a microimmunofluorescence (mIF) method, and *C. pneumoniae* DNA was detected using polymerase chain reaction (PCR).

Results: Seropositivity of anti-*C. pneumoniae* IgM antibody by mIF was shown 5.0% in control group, 29.6% (OR=8.00) in the acute MI and 6.1% (OR=1.23) in old MI group. Seropositivity of anti-*C. pneumoniae* IgG antibody were 60.0 % in control group, 92.6% (OR=8.33) in the acute MI and 87.9% (OR= 4.83) in old MI group. The antibody titers in the acute MI and old MI group tended to be higher compared to those in control group. No *C. pneumoniae* DNA was detected in any case by PCR.

Conclusion: The seropositivity and antibody titers were significantly higher in the acute MI and old MI group than in control group, suggesting that *C. pneumoniae* infection may be a risk factor for myocardial infarction. (*Korean J Clin Microbiol* 2005;8(1):10-16)

Keywords: *Chlamydomphila pneumoniae*, Myocardial infarction, Microimmunofluorescence, Polymerase chain reaction

Address reprint requests to : Won-Kil Lee, M.D. Department of Clinical Pathology, Kyungpook National University School of Medicine
101 2Ka Dongin-Dong Joong-Ku, Daegu 700-422, Korea.
Tel. (053)420-5292 Fax. (053)426-3367 E-mail: leewk@knu.ac.kr