

건강한 성인 남녀에서 폐기능과 고감도 C-반응성단백질 관련성

공은희

고신대학교 의과대학 가정의학과학교실

Relationship between Pulmonary Function and High Sensitive C-reactive Protein in Healthy Adults

Eun-Hee Kong

Department of Family Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: The aim of this study was to evaluate the association of high sensitive C-reactive protein(hs-CRP) with pulmonary function as forced expiratory volume in 1 second(FEV1) within the normal range of predicted FEV1(%).

Methods: The data was analyzed in healthy adult, who had visited a health promotion center at a university hospital from January, 2007 to July, 2009. Elevated hs-CRP(≥ 2.2 mg/L) level in relation to the values of predicted FEV1(%) as pulmonary function was studied by multiple logistic regression analysis.

Results: In this cross-sectional study, there was an inverse association between hs-CRP levels and quartiles of predicted FEV1(%) in healthy adults.(P for trend=0.02 in men, P for trend<0.001 in women) The odds ratios of having elevated hs-CRP(≥ 2.2 mg/L) across predicted FEV1(%) quartiles, with the highest quartile(Q1) as the basal group, was 3.8(95% CI, 1.1~3.1) in men, 4.3(95% CI, 1.1~15.1) in women after adjusting for the confounding variables.

Conclusion: The decline of predicted FEV1(%) within the normal range was inversely associated with low grade inflammation as measured by hs-CRP in healthy adults. This result showed that systemic inflammation may be linked to early impaired pulmonary function in healthy adults.

Key words : pulmonary function, forced expiratory volume in 1 second(FEV1), high sensitive C-reactive protein(hs-CRP), systemic inflammation

서론

폐기능을 측정하는 것은 폐기능의 변화 및 그 정도를 판단하는데 중요한 정보를 주며, 폐기능 저하는 주로 천식이나 만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive lung disease, COPD), 섬유성 폐질환자들에서 관찰되는데, 이들 환자에서는 공통적으로 전신염증반응(systemic inflammation)이 높게 관찰되어, 저강도의 염증반응(low grade inflammation)이 동맥경화를 유발하는 것으로 생각되고 있다.^{1,2)} 폐기능 예측치 중에서 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume for 1 second, FEV1)과 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC)이 저하된 만성폐질환자들은 혈관변성이나 심혈관질환의 사망률이 정상인보다 높다.³⁻⁶⁾

전신염증반응 지표 중 급성기 반응물질(acute phase reactant)의 하나인 고감도 C-반응성단백질(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)은 죽상경화증 및 내피세포 기능이상의 표지자로서, 심혈관계 질환 위험인자들과 관련된다고 보고된 바 있으며,⁷⁻⁹⁾ 이는 대사증후군의 심혈관계 합병증에서 염증관련인자로서의 hs-CRP 역할의 중요성을 시사한다. 최근 FEV1, FVC의 예측치가 낮은 만성폐쇄성폐질환 환자들을 대상으로 한 연구에서, 폐기능이 저하될수록 hs-CRP가 높아지는 역의 관계가 관찰되었다.^{10,11)} 하지만 폐기능과 hs-CRP와 같은 염증반응지표의 상관관계는 폐질환이 없는 일반인에서는 그 관계가 분명히 밝혀진 경우가 드물다. 몇 가지 작은 규모의 단면적 연구가 시행되었는데^{12,13)} 아직까지 우리나라를 포함한 동양인을 대상으로 시행된 적은 없었다. 흡연은

교신저자 : 공 은 희
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 가정의학과학교실
Tel : 051-990-6155
E-mail: eh-kong@kosin.ac.kr

강력한 폐기능을 떨어뜨리는 원인인자이면서 hs-CRP를 올리는 것으로 알려져 있어서 흡연에 의한 영향력을 통제하기 위해 본 연구는 폐기능저하가 뚜렷하지 않은 비흡연자인 일반 성인 남녀를 대상으로 FEV1 예상치(%)와 hs-CRP를 측정하여, 폐기능 저하와 전신적인 염증반응과 관계를 알아보고자 한다.

연구대상과 방법

1. 연구대상

2007년 1월부터 2009년 7월까지 일개 대학병원 건강증진센터를 방문한 성인 남녀를 대상으로 의사의 예진을 통해 현재 흡연자, 만성폐쇄성폐질환, 허혈성심질환, 심근경색, 뇌경색, 류마티스관절염, 통풍 등 염증성 질환을 현재 앓고 있거나 과거력이 있는 자, 흉부방사선 소견상 폐질환의 증거가 있는 자, 염증상태를 의심할 수 있는 백혈구수가 $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상인 경우와 hs-CRP가 10 mg/L 이상인 경우를 제외한 남성 642명, 여성 538명을 연구대상으로 하였다.

2. 연구방법

기본적인 신체검사와 검사실 검사를 위한 채혈은 측정 전 최소 12시간 이상 음식을 하도록 한 후, 음 날 오전에 시행하였다. 신체 계측으로는 신장과 체중을 측정하였고, 체질량지수는 Quetelet Index를 이용하여 체중(kg)을 신장(m^2)으로 나누어 계산하였다. 허리둘레는 직립자세에서 늑골 최하단 부위와 장골능 최상단 부위의 중간지점에 줄자를 대고, 가볍게 숨을 내쉬게 한 상태에서 0.1 cm 까지 측정하였다. 혈압은 대상자가 최소 10분 이상 안정을 하도록 한 후, 앉은 자세에서 자동혈압측정기(OMRON T5-M, OMRON Corp., Japan)를 이용하여 측정하였다. 채혈한 혈액은 3시간 내 검사실로 보내 백혈구수(WBC), 총콜레스테롤(total cholesterol), 저밀도지단백질, 고밀도지단백질(HDL-cholesterol), 중성지방(triglyceride), 공복혈당(glucose), 호모시스테인, 고감도 C-반응성 단백질 등을 분석하였다. 폐기능 검사는 spirometry(FlowScreen®, VIASYS Healthcare GmbH, Hoechberg, Germany)를 사용하였으며, 노력성 호기곡선을 이용하여 폐활량을 측정하였다. 폐기능 지표로 FEV1, FVC, FEV1/FVC를 측정하였고, FEV1의 예상측정값에 따라 대상을 사분위수(Quartile 1~4)로 나누어 FEV1의 예상

측정값이 가장 높은 경우 Quartile 1(Q1), 가장 낮은 경우를 Quartile 4(Q4)로 정한 후 분석하였다. 무증상 성인에서 상승된 hs-CRP의 정의는 황정숙 등¹⁴⁾의 연구 결과에 근거하여 2.2 mg/L 이상인 경우로 하였다.

3. 통계분석

대상자의 측정치는 평균±표준편차로 표기하였으며, 남성과 여성의 통계학적인 차이는 independent t-test를 이용하여 비교하였다. FEV1 예상측정값의 사분위수에 따라 4군(Q1~Q4)으로 나누어 나이, 신체계측, 대사증후군의 각 지표간 추세분석은 카이제곱검정(Chi-square test)의 선형 대 선형결합을 이용하였다. FEV1의 예상 측정값이 고감도 C-반응성단백질에 영향을 주는지를 분석하기 위해 여러 가지 인자들에 대해 단변량 분석을 먼저 시행한 후 의미 있게 나온 변수들 중에서 혼란 변수들을 고려해 다변량 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression analysis)을 시행하여 교차비를 산출하였다. 분석에 사용한 통계프로그램은 PASW statistics (version 17.0)이었고, 통계적 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 연구대상자의 일반적인 특성

연구 대상자의 평균연령은 남성 38.3 ± 10.4 세, 여성 42.0 ± 11.5 세였고, FEV1 예상측정값의 평균값은 남성 $112.5 \pm 10.6\%$, 여성 $110.9 \pm 9.2\%$ 였다. 이 외에도 체질

Table 1. General characteristics of subjects.

Variables	Men (n=642)	Women (n=538)	P value*
Age (yr)	38.3 ± 10.4	42.0 ± 11.5	<0.001
Body mass index (kg/m^2)	23.9 ± 2.8	23.8 ± 2.9	0.696
Waist circumference (cm)	85.1 ± 5.8	85.9 ± 6.5	0.032
Systolic blood pressure (mmHg)	126.6 ± 12.4	128.6 ± 11.9	0.005
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.1 ± 9.6	79.2 ± 9.5	<0.001
White blood cell count ($10^3/\mu\text{L}$)	6.1 ± 1.5	6.1 ± 1.4	0.621
Total cholesterol (mg/dl)	191.9 ± 34.8	193.6 ± 33.3	0.378
LDL-cholesterol (mg/dl)	113.5 ± 30.3	114.5 ± 28.8	0.545
HDL-cholesterol (mg/dl)	50.4 ± 10.9	49.7 ± 10.2	0.299
Triglyceride (mg/dl)	136.1 ± 89.5	142.0 ± 84.8	0.242
Fasting blood sugar (mg/dl)	91.1 ± 20.4	94.1 ± 21.2	0.016
Predicted FEV1(%)	112.5 ± 10.6	110.9 ± 9.2	0.005
Homocystein ($\mu\text{M}/\text{L}$)	18.7 ± 5.9	18.9 ± 5.6	0.653
High sensitivity C-reactive protein (mg/L)	2.1 ± 2.5	2.3 ± 2.7	0.152

Table 2. Mean of selected covariates by the level of predicted FEV1 quartiles in men.

Covariates	Predicted FEV1(%) in men (n=642)				P value for trend*
	≥120 (n=151)	112.9~120 (n=170)	107.5~112.9 (n=161)	<107.5 (n=160)	
Age (yr)	32.3± 4.0	37.3± 9.2	40.5± 8.2	42.6± 6.1	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	23.4± 3.0	23.9± 2.7	24.0± 2.8	24.3± 2.8	0.007
Waist circumference (cm)	84.3± 6.8	84.8± 4.2	85.3± 4.3	86.1± 5.2	0.008
Systolic blood pressure (mmHg)	121.2±10.1	124.2±11.3	125.3±10.1	127.7±11.3	0.048
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.7± 8.8	77.2± 8.6	78.6±10.2	75.8±10.4	0.704
White blood cell count (10 ³ /μL)	5.9± 1.5	6.3± 1.5	6.1± 1.5	6.1± 1.4	0.691
Total cholesterol (mg/dl)	185.1±32.3	190.7±32.7	192.1±36.7	199.1±36.3	0.019
LDL-cholesterol (mg/dl)	108.2±29.2	112.1±29.0	116.0±32.0	117.5±30.4	0.008
HDL-cholesterol (mg/dl)	49.9±10.0	51.1±11.2	49.4±10.2	51.2±12.0	0.147
Triglyceride (mg/dl)	134.1±93.0	137.1±81.0	146.1±97.8	126.7±85.9	0.666
Fasting blood sugar (mg/dl)	90.0±22.0	91.2±26.7	94.0±17.6	89.2±12.1	0.982
Homocystein (μM/L)	17.2± 5.8	18.6± 5.2	19.1± 5.4	20.0± 4.0	0.001
High sensitivity C-reactive protein (mg/L)	1.6± 2.1	2.0± 2.6	2.2± 2.4	2.4± 2.2	0.020

Table 3. Mean of selected covariates by the level of predicted FEV1 quartiles in women.

Covariates	Predicted FEV1(%) in women (n=538)				P value for trend*
	≥117 (n=130)	110.1~117 (n=137)	104.8~110.1 (n=137)	<104.8 (n=134)	
Age (yr)	31.6± 0.6	36.0± 4.7	49.1± 2.9	51.1±10.5	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	23.4± 2.7	23.4± 3.0	24.1± 2.4	24.6± 3.3	<0.001
Waist circumference (cm)	80.5± 1.5	83.6± 0.6	85.1± 0.5	87.3± 4.2	0.007
Systolic blood pressure (mmHg)	128.6±10.2	128.9±10.7	128.9±12.9	128.1±13.6	0.772
Diastolic blood pressure (mmHg)	78.1±10.9	79.8± 8.2	79.3± 9.2	79.7± 9.5	0.239
White blood cell count (10 ³ /μL)	6.2± 1.6	6.1± 1.5	6.0± 1.3	6.0± 1.5	0.282
Total cholesterol (mg/dl)	188.3±30.8	194.1±33.3	195.5±39.8	196.6±27.6	0.041
LDL-cholesterol (mg/dl)	116.3±31.8	114.0±28.1	116.3±27.5	111.6±27.8	0.136
HDL-cholesterol (mg/dl)	51.2±11.4	49.0± 9.5	49.6± 9.9	49.2±10.0	0.181
Triglyceride (mg/dl)	146.2±77.6	136.4±69.1	139.7±76.4	136.4±74.3	0.092
Fasting blood sugar (mg/dl)	89.6±16.2	94.1±19.4	94.4±13.0	98.4±17.1	0.001
Homocystein (μM/L)	18.0± 4.9	18.2± 2.9	18.9± 5.6	20.5± 3.5	<0.001
High sensitivity C-reactive protein (mg/L)	1.6± 2.1	2.3± 2.6	2.6± 2.4	2.7± 2.3	<0.001

량지수, 수축기 및 이완기 혈압, 총콜레스테롤, 고밀도지질단백, 저밀도지질단백, 중성지방, 공복혈당, 호모시스테인, 고감도 C-반응성단백질 등의 일반적 특성을 비교하였다.(Table 1.)

2. FEV1 예상측정값의 사분위수에 따른 남녀 차이

연구 대상자들을 FEV1 예상측정값의 사분위수에 따라 네 군으로 분류하였을 때, 남녀 모두에서 구간별로 FEV1 예상측정값이 낮아질수록 연령, 체질량지수, 허리둘레, 총콜레스테롤, 호모시스테인, 고감도 C-반응성단백질은 증가하였다.(P for trend<0.05) 그러나 이완기 혈압, 백혈구수, 고밀도지질단백, 중성지방은 구간별로 FEV1 예상

측정값이 낮아질수록 유의한 증가가 없었다.(Table 2, Table 3.)

3. FEV1 예상측정값의 구간별로 상승된 hs-CRP(≥2.2 mg/L)의 교차비

FEV1 예상측정값의 각 구간별로 hs-CRP값의 변화를 관찰하기 위하여 나이, 체질량지수, 허리둘레, 공복혈당, 총콜레스테롤, 호모시스테인을 통제하였을 때, FEV1 예상측정값이 가장 낮은 군(Q4)에 해당하는 경우에 가장 높은 군(Q1)에 비해 상승된 hs-CRP값을 가질 위험이 남성 3.8(95% CI, 1.1~3.1)배, 여성 4.3(95% CI, 1.1~15.1)배 증가하는 것으로 나타났다.(P for trend<0.05)(Table 4.)

Table 4. Odds ratio (95% confidence interval) for elevated hs-CRP (≥ 2.2 mg/L) by Predicted FEV1 quartiles.

		Predicted FEV1 quartiles				P value for trend
		Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
All subject	n	281	307	298	231	
	Model 1 [*]	1	2.3 (0.9~6.3)	1.9 (0.9~4.2)	3.2 (1.1~11.7)	0.059
	Model 2 [†]	1	2.2 (1.1~6.1)	1.7 (1.2~3.9)	2.8 (1.2~7.1)	0.017
	Model 3 [‡]	1	1.8 (1.0~4.0)	2.6 (1.0~6.8)	3.0 (1.1~8.5)	0.005
Men	n	151	170	161	160	
	Model 1 [*]	1	4.4 (3.8~7.3)	1.7 (0.9~2.9)	2.9 (0.9~6.4)	0.669
	Model 2 [†]	1	1.2 (0.6~3.2)	2.7 (1.0~5.9)	3.1 (1.0~8.7)	0.037
	Model 3 [‡]	1	1.4 (0.8~3.5)	2.6 (1.1~5.7)	3.8 (1.1~3.1)	0.012
Women	n	130	137	137	134	
	Model 1 [*]	1	1.5 (0.8~4.0)	2.5 (1.3~6.5)	2.7 (1.4~9.2)	0.032
	Model 2 [†]	1	2.2 (1.1~6.0)	1.5 (1.1~3.7)	3.7 (1.4~9.9)	0.026
	Model 3 [‡]	1	1.6 (1.0~4.1)	2.5 (1.1~7.4)	4.3 (1.1~15.1)	0.008

고 찰

정상 폐기능을 갖고 있는 성인 남녀에서 FEV1 예상측정값으로 측정된 폐기능이 저하될수록 전신염증반응 지표 중 하나인 hs-CRP는 증가하는 것을 보여주었다. 폐기능과 hs-CRP에 영향을 끼칠 수 있는 나이, 대사증후군 구성요소를 보정한 후에도 이러한 경향은 뚜렷하게 관찰되었다.

hs-CRP는 간에서 합성되고 IL-6, TNF- α 와 같은 사이토카인에 의해서 조절되는 급성 반응성 물질로 그 정확한 기능은 알려져 있지 않지만 조직인자(tissue factor)의 형성이나 보체를 활성화하는데 관여하는 것으로 생각된다.¹⁵⁾ 본 연구에서는 Roberts 등¹⁶⁾의 연구에서 제시한 기준에 따라 hs-CRP의 정상수치 상한값을 10 mg/L로 정하였다. 일반적으로 hs-CRP 10 mg/L 이상의 수치는 급성 감염이나 전신 염증의 가능성이 높으므로 hs-CRP 10 mg/L 이상의 수치는 연구 대상에서 제외하였다. hs-CRP의 절단점(cut-off point)은 각 인종, 연령, 성별에 따라 다르지만 보통 2.1, 2.2, 3.0 mg/dL을 기준으로 한다.^{17,18)} 본 연구에서는 상승된 hs-CRP의 절단점을 2.2 mg/dL로 정하고¹⁷⁾, 폐기능은 FEV1 예상측정값을 기준으로 사분위로 나누어 FEV1 예상측정값이 가장 높은 1구간(Q1)을 기준으로 2구간(Q2), 3구간(Q3), 4구간(Q4)에서 높은 hs-CRP를 갖는 사람이 있을 교차비를 구하였다. hs-CRP의 양성기준을 2.2 mg/L 이상으로 했을 때,¹⁷⁾ 폐기능이 가장 저하된 제4구간(Q4)에 속하는 경우가 폐기능이 가장 높은 제1구간(Q1)에 비해 상승된 hs-CRP 양성률이 약 남성 3.8배, 여성 4.3배 증가되는 소견을 보였다. 이는

Aronson 등¹³⁾이 폐질환이 없는 성인 남녀 1,131명을 대상으로 FEV1이 낮을수록 hs-CRP가 높아지는 것을 보고한 것과 일치한다. 이 연구에서는 남성, 여성이 모두 포함되었고 흡연군과 비흡연군을 나눈 후에도 비슷한 결과가 나왔으며, 비만군과 심폐지구력을 분류하여 분석했을 때 비만한 사람일수록, 심폐지구력이 낮을수록 hs-CRP가 증가하는 것을 보여주었다.¹³⁾ Kony 등¹²⁾은 건강한 성인 남녀 359명을 hs-CRP 값에 따라 3그룹으로 나누었을 때 가장 높은 그룹의 FEV1값이 유의하게 낮게 나오고 메타콜린 자극반응을 실시했을 때에도 높은 hs-CRP 그룹에서 기도예민성이 높게 측정되었다. 하지만 아직까지 우리나라를 포함한 동양인을 대상으로 하여 폐질환이 없는 일반인에서 관찰한 바는 없었고 본 연구가 성인 남녀를 대상으로 이런 사실을 일부 규명하였다는 데 의미가 있겠다.

COPD환자는 흡연자, 비흡연자 상관없이 폐기능이 낮을수록 심혈관질환의 사망위험이 증가한다는 것은 일찍이 알려졌다.¹⁹⁻²¹⁾ 그 원인으로 COPD환자에서 높게 관찰되는 hs-CRP, fibrinogen, α 1-antitrypsin, haptoglobin, ceruloplasmin과 같은 전신염증반응지표와 관련성이 있을 것으로 생각했으며, 중증 COPD환자일수록 높게 측정되는 염증지표는 COPD환자의 심혈관질환 발생원인으로 염증반응을 주목하게 하였다.^{22,23)} 장기간에 걸쳐 발병하는 COPD와 달리 분명한 호흡기 증상을 갖지 않으면서 폐기능이 떨어져 있는 사람들은 향후 COPD와 같은 호흡기질환으로 발병할 수 있는 전단계에 있고 볼 수 있다. 비록 본 연구에서 hs-CRP 10 mg/L 이상인 경우를 제외한 상태에서 분석하였지만, 만성적인 폐질환의 전단계 즉, 폐기능이 정상인 경우에서도 높은 hs-CRP로 어느 정도

전신염증반응이 관찰됨을 보여준다. 이는 환기능력의 저하가 전신염증반응을 매개하고 이러한 염증 반응이 오랜 시간 동안 전신혈관에 작용하여 심혈관질환을 발생시킨다는 가설을 좀 더 뒷받침한다고 볼 수 있다.

전향적인 연구결과에 의해 hs-CRP는 심혈관질환의 위험인자로 받아들여지고 있으며 전신에 걸쳐 진행되는 염증반응에 반응하여 증가하게 된다.²⁴⁾ 따라서 증가된 hs-CRP는 전신염증반응을 의미하고, 오랜 기간의 염증반응을 통해 죽상동맥경화증을 일으켜 심혈관질환의 발생을 촉진시킨다고 할 수 있다. 비만과 나이는 각각 폐기능을 떨어뜨리는 원인으로 알려져 있다.²⁵⁾ 전신염증반응을 일으킬 수 있는 고혈압, 고혈당, 고지혈증과 같은 대사요인도 hs-CRP를 올릴 수 있으므로²⁶⁾ 폐기능과 염증반응의 관계를 살피는 데는 이런 변수들의 영향을 동시에 평가해야 하는데 본 연구결과는 이런 변수의 영향을 보정한 후에도 의미 있는 결과를 보여주었다.

본 연구는 몇 가지 면에서 한계를 갖고 있다. 첫째, 건강검진을 받고자 병원을 방문한 사람들만을 대상으로 하여 실시한 단면적 연구(cross sectional study)라는 한계가 있다. 따라서 FEV1과 hs-CRP의 인과관계를 밝히기에는 다른 전향적인 연구들이 필요할 것으로 생각된다. 둘째, 흡연은 강력한 폐기능을 떨어뜨리는 원인인자이면서 hs-CRP를 올리는 것으로 알려져 있어서 흡연에 의한 영향력을 통제하기 위해 비흡연자만을 대상으로 분석을 하였지만, 간접흡연에 노출되는 정도에 따라 hs-CRP 수치가 상승할 가능성이 있으므로 결과를 분석하는데 있어 왜곡이 생겼을 가능성이 있을 수 있다. 향후 간접흡연의 영향력을 측정하기 위한 보다 상세한 설문이나 생물학적 지표를 이용하여 해결하여야 할 것이다. 셋째, hs-CRP 값의 절단점에 대한 기준이 아직 전 세계적으로 정해지지 않아서 본 연구에서는 기존 연구¹⁴⁾ 결과에 근거하여 2.2 mg/L을 이용하였으나, 향후 이에 대한 국내 연구가 필요하다.

결 론

건강한 성인 남녀 모두에서 심혈관질환과 관련된 나이, 대사증후군의 구성요소 등을 보정한 후에도 폐기능의 저하와 심혈관질환의 주요 위험인자로 알려진 hs-CRP 상승과 관계가 있었다. 앞으로 hs-CRP 절단점에 대한 기준과 간접흡연에 노출되는 정도에 따른 영향력에 대해

연구를 시행할 필요가 있다.

참고문헌

- 1) Bhatt DL, Topol EJ : Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 106:136-140, 2002
- 2) Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM, Fan J, Wu H, Mar R, Lusis AJ, Mehrabian M : Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 350:29-37, 2004
- 3) Kannel WB, Hubert H, Lew EA : Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: the Framingham study. *Am Heart J* 105:311-315, 1983
- 4) Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P: Spirometric findings and mortality in never-smokers. *J Clin Epidemiol* 43:867-873, 1990
- 5) Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM : Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 313:711-715; discussion 715-716, 1996
- 6) Griffith KA, Sherrill DL, Siegel EM, Manolio TA, Bonekat HW, Enright PL : Predictors of loss of lung function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163:61-68, 2001
- 7) Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH : Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:1121-1127, 1997
- 8) Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM : Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 84:1018-1022, 1999
- 9) Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB : C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 99:237-242, 1999
- 10) 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* 114:758-762, 2003
- 11) 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* 107:1514-1519, 2003
- 12) Kony S, Zureik M, Driss F, Neukirch C, Leynaert B, Neukirch F : Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax* 59:892-896, 2004

- 13) Aronson D, Roterman I, Yigla M, Kerner A, Avizohar O, Sella R, Barth P, Levy Y, Markiewicz W : Inverse association between pulmonary function and C-reactive protein in apparently healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 174:626-632, 2006
- 14) 황정숙, 이승훈, 박혜순 : 한국 성인 남성에서 hs-CRP와 비만과의 연관성. *대한가정의학회지* 24:58-63, 2003
- 15) Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR : Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347:1557-1565, 2002
- 16) Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N : Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 47:418-425, 2001
- 17) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Jr., Taubert K, Tracy RP, Vinicor F : Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107:499-511, 2003
- 18) 천정기, 백유진, 변정수, 박경희, 송홍지, 조정진 : 한국 성인 남성에서 흡연과 고감도 C-반응성 단백(hs-CRP)과의 관계. *가정의학회지* 26:621-628, 2005
- 19) Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W, Jr., Trevisan M : Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 118:656-664, 2000
- 20) Schroeder EB, Welch VL, Couper D, Nieto FJ, Liao D, Rosamond WD, Heiss G: Lung function and incident coronary heart disease : the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 158:1171-1181, 2003
- 21) Sin DD, Wu L, Man SF : The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 127:1952-1959, 2005
- 22) Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG : Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1008-1011, 2001
- 23) Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Wollmer P, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F : Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation* 106:2555-2560, 2002
- 24) Ridker PM : Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107:363-369, 2003
- 25) Collins LC, Hoberty PD, Walker JF, Fletcher EC, Peiris AN : The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest* 107:1298-1302, 1995
- 26) Choi EY, Park EH, Cheong YS, Rheem I, Park SG, Yoo S : Association of C-reactive protein with the metabolic risk factors among young and middle-aged Koreans. *Metabolism* 55:415-421, 2006