

# 급성 심근경색 환자에서 예후 예측인자로 혈청 감마-글루타밀 트랜스퍼라제가 유용한가?

경북대학교 의과대학 내과학교실

이장훈 · 채성철 · 이현상 · 박용휘 · 류현민 · 이순학  
배명환 · 양동현 · 박헌식 · 조용근 · 전재은 · 박의현

## =Abstract=

### Serum gamma-glutamyl transferase activity has no prognostic value in patients with acute myocardial infarction

Jang Hoon Lee, M.D., Shung Chull Chae, M.D., Hyun Sang Lee, M.D., Yongwhi Park, M.D.,  
Hyeon Min Ryu, M.D., Soon Hak Lee, M.D., Myung Hwan Bae, M.D. Dong Heon Yang, M.D.,  
Hun Sik Park, M.D., Yongkeun Cho, M.D., Jae Eun Jun, M.D. and Wee Hyun Park, M.D.

*Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea*

**Background :** Serum gamma-glutamyl transferase activity (GGT) is able to catalyse low-density lipoprotein oxidation in coronary atherosclerotic plaques and has a role in the pathogenesis of atherosclerosis. GGT has been shown to be an independent risk factor for cardiac mortality in patients with a previous myocardial infarction. The purpose of this study is to determine the prognostic value of GGT within its normal range at an acute stage in patients with acute myocardial infarction.

**Methods :** In a retrospective study, GGT and other cardiac risk factors were evaluated in 192 patients (M/F=143/49; mean age: 60.8±11.8 years) who were diagnosed with an acute myocardial infarction at the emergency room. We compared the serum GGT values for each patient with or without a cardiac event, including cardiac death, non-fatal myocardial infarction and unstable angina, after an acute myocardial infarction for a mean follow-up of 16.5±10.8 months.

**Results :** During the follow-up period, 17 patients underwent cardiac death and experienced an acute myocardial infarction and 23 patients had unstable angina. Although the mean GGT values were significantly different from patients with cardiac events (29.5±10.0 U/L vs 25.0±11.2 U/L,  $p=0.024$ ), serum GGT was not an independent cardiac risk factor for a cardiac event based on multivariate analysis adjusted for age, sex, alcohol and known cardiovascular risk factors.

**Conclusions :** Serum GGT within its normal range at an acute stage in patients that experienced an acute myocardial infarction is not an independent prognostic marker. (Korean J Med 72:281-289, 2007)

**Key Words :** Gamma-glutamyl transferase, Risk factors, Acute myocardial infarction

---

• Received : 2006. 2. 9

• Accepted : 2006. 7. 15

• Correspondence to : Shung Chull Chae, M.D., Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital, 50 Samduck-2ga, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea E-mail : scchae@knu.ac.kr

## 서 론

혈청 감마-글루타미르랜스퍼라제(GGT)는 주로 알코올 섭취의 정도나 간담도계 질환을 나타내는 지표로서 가격이 저렴하고 측정하기도 간편하여 임상적으로 널리 이용되고 있는 효소이다<sup>1,2)</sup>. 최근 일반 인구집단을 대상으로 한 역학 연구에서 혈청 GGT가 알코올 섭취나 간담도계 질환 외에 심혈관계 질환을 포함한 다른 질환에 의한 이환 및 사망률과 관련이 있다고 알려지면서 혈청 GGT와 심혈관계 질환과의 관련성에 대한 보고가 증가하고 있다<sup>3,4)</sup>. 일반 인구 집단을 대상으로 한 연구에서 혈청 GGT는 많은 심혈관계 질환 위험인자와 강한 관련성을 보였으며, 정상 범위 내 혈청 GGT 집단을 대상으로 한 전향성 코호트 연구에서 혈청 GGT는 향후 심장 질환, 고혈압, 뇌졸중 그리고 당뇨병의 발생을 예측하는 독립적인 예후 예측인자였다<sup>3-11)</sup>. 특히 정상 범위 내 혈청 GGT와 향후 당뇨병 발생 위험 간에 유의한 상관성이 있었는데 이는 혈청 GGT가 당뇨병의 발생 기전에 밀접하게 관련되어 있음을 시사하는 소견으로 생각된다<sup>5,6)</sup>. 또한 기존의 관상동맥 질환 환자에서 혈청 GGT가 향후 심근경색과 심장사를 예측할 수 있는 독립적인 예후 예측인자로 알려지면서 GGT가 관상동맥 죽상경화의 발생기전에 관여한다는 보고가 증가하고 있다<sup>12,13)</sup>.

최근 국내에서도 혈청 GGT와 심혈관계 위험인자와의 관련성을 알아보려고 하는 시도가 있었고<sup>14)</sup>, 일반 인구 집단을 대상으로 한 연구에서 정상 범위 내 혈청 GGT와 심혈관계 위험인자와의 관련성이 있다는 보고가 있었으나<sup>15)</sup>, 급성 심근경색환자에서 혈청 GGT와의 관련성을 알아보려고 하는 시도는 드물었다. 이에 저자는 급성 심근경색환자에서 급성기에 측정된 정상 범위 내 혈청 GGT가 향후 심근 재경색 및 심장사, 불안정성 협심증 등의 심장사건을 예측할 수 있는 독립적인 예후 예측인자로 효용성이 있는지에 대해 알아보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2002년 1월 1일부터 2003년 12월 31일까지 흉통을 주소로 응급실을 방문하여 급성 심근경색으로 진단받은 환자 중 이전 관상동맥 질환의 병력이 없고 정상 범위 내 혈청 GGT 값을 보인 193명의 환자를 대상으로 하였

다. 과거력상 관상동맥 질환의 병력이 있는 경우와 정상 범위 이상의 혈청 GGT 값을 보이는 경우 대상에서 제외하였으며, 혈청 GGT 값에 영향을 줄 수 있는 간담도계 질환, B, C형 바이러스 등에 의한 간염, 알코올이나 기타 약물에 의한 간염 등이 의심되는 경우 대상에서 제외하였다.

### 2. 방법

혈청 GGT는 환자가 응급실에 도착한 직후 채혈되었으며, 혈청 GGT 값은 ADVIA 1650 (Bayer, USA) 기기를 사용하여 비색법(colorimetric assay)으로 분석하였고, 남자의 경우 8-61 U/L, 여자의 경우 5-31 U/L를 정상 범위로 하였다. 관찰기간은 평균 16.4±10.8개월이었다. 심장 사건은 심장사, 심근 재경색, CCS (Canadian Cardiovascular Society functional classification of angina pectoris)<sup>16)</sup> class III 이상의 흉통으로 응급실을 방문하여 입원을 필요로 하는 불안정성 협심증으로 정의하였으며, 관찰기간내 심장사건이 있었던 환자에서의 혈청 GGT 값을 심장사건이 없었던 환자의 혈청 GGT 값과 비교 하였다. 또한, 혈청 GGT와 환자들의 임상적 변수 및 심혈관계 위험인자와의 관련성을 분석하였다. 본 연구에서 사용된 위험인자 중 흡연 유무, 알코올 섭취정도, 고혈압 유무, 당뇨 유무는 문진을 통해서 체질량 지수(BMI)는 신체 계측을 통해서 측정되었으며, 혈중 총 콜레스테롤(total cholesterol, mg/dL) 중성지방(triglyceride, mg/dL), 고밀도 지단백(HDL-cholesterol, mg/dL), 저밀도 지단백(LDL-cholesterol, mg/dL)은 공복시 채혈을 통해 측정되었다. 심장사건이 있었던 군과 심장사건이 없었던 군의 혈청 GGT의 평균값을 단순비교 하였으며, 혈청 GGT외에 알려진 심혈관계 위험인자 중에서 두 군에서 유의한 차이를 보이는 위험인자가 있는지를 알아보았다. 혈청 GGT의 예후 예측인자로서의 효용성을 알아보기 위해 알려진 심혈관계 위험인자와 혈청 GGT값에 영향을 줄 수 있는 혼란변수를 보정하여 다변량 분석을 시행하였다.

### 3. 통계 처리

통계적 처리는 SPSS 프로그램(12.0 version for windows)을 사용하였으며 Pearson 상관계수를 이용한 선형 회귀 분석, Chi-square test, 2 tailed student's T-test, ANOVA test를 시행하였으며, 로지스틱 회귀분

**Table 1. Clinical characteristics of the study population**

	Men	Women	Total
Participants, n (%)	143 (74.5%)	49 (25.5%)	192
Follow up, Month	16.8±10.9	15.3±10.7	16.5±10.8
Age (year)	58.7±10.8	67.2±12.4	60.8±11.8
Smoking (%)			
Non smoker	30 (21.0%)	38 (77.6%)	68 (35.4%)
Ex smoker	20 (14.0%)	2 (4.1%)	22 (11.5%)
Current smoker	93 (65.0%)	9 (18.4%)	102 (53.1%)
Alcohol (%)			
Non	73 (51.0%)	43 (87.8%)	116 (60.4%)
Social (≤80 g/d)	60 (42.0%)	6 (12.2%)	66 (34.4%)
Heavy (>80 g/d)	10 (7.0%)	0 (0.0%)	10 (5.2%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.5±2.5	23.3±2.8	23.5±2.6
Hypertension (%)	41 (28.7%)	20 (40.8%)	61 (31.8%)
Diabetes (%)	27 (18.8%)	12 (24.5%)	39 (20.2%)
Total cholesterol (mg/dL)	190.6±40.8	197.9±38.4	192.5±40.2
Triglycerides (mg/dL)	118.4±97.1	109.7±66.3	116.2±90.2
HDL cholesterol (mg/dL)	42.5±9.3	45.0±10.1	43.2±9.6
LDL cholesterol (mg/dL)	126.4±33.9	130.0±26.9	127.3±32.3
GGT (U/L)	28.3±11.3	19.1±6.6	26.0±11.0

**Table 2. Serum GGT levels by clinical characteristics**

Clinical Characteristics	No	%	Geometric mean±SD	<i>p</i> value
Smoking				0.028
Non-smoker	68	35.4	23.4±10.6	
Ex-smoker	22	11.5	24.7±10.7	
Current-smoker	102	53.1	27.9±11.1	
Alcohol				NS
None	116	60.4	25.0±10.8	
Social (≤80 g/d)	66	34.4	26.7±10.9	
Heavy (>80 g/d)	10	5.2	31.7±13.3	
Hypertension				NS
No	131	73.4	25.6±11.1	
Yes	61	26.6	26.7±10.9	
Diabetes				0.037
No	153	79.7	25.1±10.5	
Yes	39	20.3	29.2±12.5	

식을 통해 다변량 분석을 시행 하였고, *p* value가 0.05 미만인 경우를 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

**결 과**

전체 대상 환자의 임상적 특성은 표 1과 같다. 대상

환자 192명 중 남자는 143명, 여자는 49명이었으며, 평균 연령은 60.8±11.8세(남/여=58.7±10.8세/67.2±12.4세)였다. 흡연유무는 현재 흡연이 102명(53.1%)으로 가장 많았으며, 비 흡연 68명(35.4%), 과거 흡연 22명(11.5%) 순이었다. 알코올 섭취 정도는 비음주가 116명(60.4%)으로

**Table 3. Clinical correlates of GGT**

	Correlation Coefficient*	p
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.20	0.02
Total cholesterol (mg/dL)	0.16	NS
Triglycerides (mg/dL)	0.19	0.01
HDL-cholesterol (mg/dL)	-0.03	NS
LDL-cholesterol (mg/dL)	0.12	NS

\*Partial correlation coefficients, age and sex adjusted.

**Table 4. Clinical outcomes of the study population**

	Total (n=192)	Men (n=143)	Women (n=49)
Cardiac event	40 (20.8%)	28 (19.6%)	12 (24.5%)
Unstable Angina	23 (12.0%)	16 (11.2%)	7 (14.3%)
Non-fatal Myocardial infarction	14 (7.3%)	9 (6.3%)	5 (10.2%)
Cardiovascular deaths	3 (1.6%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)

**Table 5. Clinical characteristics in subjects with or without a cardiac event**

	Event (-) (n=152)	Event (+) (n=41)	p
Age (year)	60.6±11.9	61.8±11.7	NS
Smoking (%)			NS
Non-smoker	52 (34.2%)	16 (40.0%)	
Ex-smoker	19 (12.5%)	3 (7.5%)	
Current smoker	81 (53.3%)	21 (52.5%)	
Alcohol (%)			NS
Non	86 (56.6%)	30 (75.0%)	
Social (≤80 g/d)	57 (37.5%)	9 (22.5%)	
Heavy (>80 g/d)	9 (5.9%)	1 (2.5%)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3±2.5	24.0±2.8	NS
Hypertension (%)	44 (28.9%)	17 (42.5%)	NS
Diabetes (%)	26 (17.1%)	13 (32.5%)	0.031
Total cholesterol (mg/dL)	187.7±39.8	209.7±37.2	0.002
Triglycerides (mg/dL)	107.1±67.6	149.0±141.3	NS
HDL-cholesterol (mg/dL)	43.1±9.3	43.4±10.7	NS
LDL-cholesterol (mg/dL)	123.7±31.9	140.2±30.7	0.004
GGT (U/L)	25.0±11.2	29.5±10.0	0.024

가장 많았으며, 하루 80 g이하의 알코올을 섭취하는 사람이 66명(34.4%), 하루 80 g 초과인 알코올을 섭취하는 사람이 10명(5.2%) 순이었다. 전체 환자의 체질량 지수는 23.5±2.5 kg/m<sup>2</sup>이었으며 고혈압은 61명(31.8%), 당뇨병은 39명(20.2%)이었다. 공복시 채혈한 총 콜레스테롤은 192.5±40.2 mg/dL, 중성지방 116.2±90.2 mg/dL, 고밀도 지단백 43.2±9.6 mg/dL, 저밀도 지단백 127.3±

32.3 mg/dL이었고, 혈청 GGT는 26.0±11.0 U/L (남/여 = 28.3±11.3 U/L/19.1±6.6 U/L)이었다. 혈청 GGT와 알코올 섭취 정도 및 알려진 심혈관계 위험인자와의 상관관계를 알아보았다(표 2, 3). 혈청 GGT는 흡연 유무(p=0.028), 당뇨병(p=0.037)와 관련성을 보였으며, 알코올 섭취정도 및 고혈압과 관련성을 보이지 않았다. 나이와 성별로 보정하였을 경우 체질량 지수(r=0.20, p=0.02), 중성

**Table 6. Logistic regression analysis for a cardiac event**

	Odds Ratio	95% CI	p
Age (year)	1.015	0.969-1.064	NS
Sex (male)	1.190	0.320-4.427	NS
Smoking			NS
Non-smoker	1		
Ex-smoker	0.590	0.111-3.150	
Current-smoker	0.999	0.329-3.035	
Alcohol			NS
Non	1		
Social ( $\leq 80$ g/d)	0.379	0.120-1.199	
Heavy ( $>80$ g/d)	0.412	0.035-4.789	
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	1.144	0.963-1.360	NS
Hypertension (%)	1.760	0.695-4.456	NS
Diabetes (%)	3.852	1.312-11.306	0.014
Total cholesterol (mg/dL)	0.986	0.962-1.012	NS
Triglycerides (mg/dL)	1.009	1.000-1.017	0.044
HDL-cholesterol (mg/dL)	1.057	0.996-1.123	NS
LDL-cholesterol (mg/dL)	1.022	0.992-1.052	NS
GGT (U/L)	1.026	0.980-1.073	NS

지방( $r=0.19$ ,  $p=0.01$ )과 유의한 양의 상관관계를 보였다.

전체 대상 환자 192명 중 40명에서 심장사건이 발생하여 심장사건 발생율은 20.8%였으며, 이들 중 3명이 사망하여 심혈관계 사망률은 1.6%였다(표 4). 심장사건이 있었던 40명의 환자 중 14명(7.3%)의 환자에서 심근 재경색이 있었으며, 23명(12.0%)의 환자에서 불안정성 협심증이 있었다. 전체 대상 환자를 심장 사건이 있었던 군( $n=152$ )과 심장 사건이 없었던 군( $n=40$ )으로 나누어 두 군 사이에 임상적인 변수를 비교하였다(표 5). 혈청 GGT는 심장사건이 있었던 군에서 심장사건이 없었던 군보다 높게 측정되어 유의한 차이를 보였다( $29.5 \pm 10.0$  U/L 대  $25.0 \pm 11.2$  U/L,  $p=0.024$ ). 또한, 혈청 GGT외에 당뇨(17.1% 대 32.5%,  $p=0.031$ ), 총 콜레스테롤( $187.7 \pm 39.8$  mg/dL 대  $209.7 \pm 37.2$  mg/dL,  $p=0.002$ ), 저밀도 지단백( $123.7 \pm 31.9$  mg/dL 대  $140.2 \pm 30.7$  mg/dL,  $p=0.004$ )에서 심장사건이 있었던 군과 심장사건이 없었던 군 사이에 유의한 차이를 보였다. 그러나 나이, 흡연 유무, 알코올 섭취의 정도 등은 두 군에서 유의한 차이가 없었으며, 체질량 지수, 고혈압 유무, 중성지방, 고밀도 지단백 등도 두 군에서 유의한 차이가 없었다. 혈청 GGT에 영향을 줄 수 있는 혼란변수들과 알려진 심혈관계 질환의 위험인자로 보정한 다변량 분석에서 혈청 GGT는 독립

적인 예후 예측인자가 되지 못했다(Odds Ratio=1.026, 95% CI=0.980-1.073,  $p=NS$ )(표 6). 그러나 당뇨(Odds Ratio=3.852, 95% CI=1.312-11.306,  $p=0.014$ ), 중성지방(Odds Ratio=1.009, 95% CI = 1.000-1.017,  $p=0.044$ )은 심장사건의 독립적인 예후 예측인자였다.

## 고 찰

혈청 GGT는 주로 임상적으로 알코올 섭취 정도나 간담도계 질환을 반영하는 지표로 이용되어 왔다<sup>1, 2)</sup>. 실제로 알코올 섭취량이 증가 할수록 혈청 GGT 값이 증가한다고 알려져 있다<sup>17)</sup>. 그러나 같은 양의 알코올을 소비한 집단 내에서 혈청 GGT 값은 큰 차이를 보였으며, 심지어 알코올을 전혀 섭취하지 않는 집단 내에서도 혈청 GGT 값은 큰 차이를 보였다<sup>18-20)</sup>. 그럼에도 불구하고 혈청 GGT 값은 알코올 섭취 정도나 간질환을 반영하는 객관적인 지표로만 해석되고 있다<sup>20)</sup>. 최근 혈청 GGT가 알코올 섭취의 정도를 반영하는 지표 이상의 의미를 가진다는 증거들이 제시되고 있다. 일반 인구 집단을 대상으로 한 연구에서 혈청 GGT는 많은 심혈관계 질환의 위험요인들과 강한 관련성을 나타내었다. 알코올 섭취 정도를 보정한 후에도 나이, 남성, 체질량 지수, 흡연, 운동 부족, 고혈압, 심박수, 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도

지단백, 낮은 고밀도 지단백, 공복혈당 그리고 폐경기 여성에서 경구 피임약 복용과 높은 상관성을 보였으며, 심지어 정상 범위 내 혈청 GGT도 같은 경향을 보였다<sup>4, 5, 21</sup>. 또한 일련의 전향적 연구에서 알코올 섭취량도와 관계없이 혈청 GGT는 심장병, 고혈압, 뇌경색 그리고 당뇨병을 예측할 수 있는 독립적인 예후 예측인자였다<sup>3-10</sup>. 그러나 이러한 관련성에 대한 기전은 명확히 알려진 것은 없다. 일부 연구에서는 혈청 GGT의 증가가 알코올 섭취나 비만으로 인한 비알콜성 지방간 등과 관련성이 있으므로 심혈관계 질환 및 대사성 질환과 혈청 GGT의 증가와 관련성이 있을 것으로 설명하였으나<sup>22, 23</sup> 최근의 연구에서 이러한 기전으로는 혈청 GGT와 심혈관계 질환 및 대사성 질환간의 관련성을 설명할 수 없음을 보여주었다<sup>3, 5-9</sup>. Whitfield 등<sup>24</sup>은 혈청 GGT가 비만, 체지방 분포, 고혈압, 이상지혈증, 흡연, 운동, 심혈관계 및 뇌혈관계 위험인자들과 관련되어 있어 인슐린 저항성 증후군을 기전으로 제시하였으나 명확히 밝혀진 것은 없다. 본 연구에서 혈청 GGT는 심혈관계 위험 요인 중 흡연, 체질량 지수, 당뇨, 총 콜레스테롤, 중성지방과 유의한 양의 상관관계를 보였다. Sakuta 등<sup>25</sup>은 중년의 일본인을 대상으로 한 연구에서 혈청 GGT와 흡연, 체질량 지수, 총 콜레스테롤, 중성지방을 비롯한 알려진 심혈관계 위험인자와 유의한 상관관계를 보인다고 보고하였고, Nikkari 등<sup>26</sup>은 핀란드인을 대상으로 한 연구에서 혈청 GGT가 지단백 대사와 관련이 있으며, 혈청 GGT가 증가할수록 총 콜레스테롤과 중성지방이 증가한다고 보고 하여서 본 연구와 부합하는 결과를 보였다. 또한, 체질량 지수, 당뇨, 총 콜레스테롤, 중성지방은 대사증후군을 구성하는 구성요소로써, 이는 혈청 GGT가 대사 증후군의 구성요소와 밀접한 관련이 있다는 기존의 보고와도 부합하는 결과로 생각된다<sup>27</sup>. 특히 혈청 GGT와 당뇨의 관련성은 정상 범위 내에서 혈청 GGT가 당뇨의 발생을 예측하는 인자임을 보고한 일련의 연구 결과들과 일치하는 결과로 볼 수 있다<sup>5, 6</sup>. 그러나 많은 기존의 연구들과 달리 본 연구에서는 혈청 GGT와 음주, 고혈압 사이에 유의한 상관관계를 나타내지 못했다<sup>4, 6, 8, 10</sup>. 이는 본 연구의 대상이 급성 심근경색 환자로 한정되어 있었고, 연구 방법이 후향적 연구로써 일반 인구집단을 대상으로 한 코호트 연구와 다르다는 점 등이 다른 결과를 초래한 이유로 생각된다. 본 연구에서는 혈청 GGT와 흡연이 관련성이 있는 것으로 나타나 기존의 연구와 부합하

는 결과를 보였으며<sup>5</sup>, 혈청 GGT와 흡연이 관련성이 없다고 보고한 Nilssen 등<sup>4</sup>과 Sharp 등<sup>28</sup>의 연구와 차이를 보였다.

혈청 GGT가 동맥경화를 예측할 수 있는 중요한 생화학적 표지자라는 근거는 많은 연구에서 보고되고 있다. 특히, 경동맥 및 관상동맥의 죽상경화반에서 혈청 GGT가 저밀도 지단백의 산화 스트레스를 유발한다는 증거가 제시되어, 혈청 GGT가 동맥경화의 발생기전에 관여한다고 알려지게 되었다<sup>13, 29</sup>. GGT는 혈청과 세포외벽에 존재하는 효소로써 포유동물의 항산화 인자(anti-oxidant)인 글루타치온(glutathione, GSH)을 가수분해하여 세포내에서는 글루타치온의 항상성 유지에 관여한다<sup>30, 31</sup>. 세포외에서 혈청 GGT는 글루타치온을 시스테인-글리신 결합(cystein-glycine bond)의 디펩티드(dipeptide)로 가수분해(hydrolysis)하며, 이 시스테인-글리신 결합은 철분이나 다른 전이 금속이 존재할 경우 산화환원 반응(redox)을 통해 활성 산소(reactive oxygen species)의 생성을 직접적으로 야기 한다<sup>13, 32, 33</sup>. 특히 관상동맥 혈관 내에서 GGT에 의한 산화 스트레스(oxidative stress) 과정은 저밀도 지단백(LDL cholesterol)의 산화를 촉매 하여 죽상경화 발생에 직접적으로 관여하는 것으로 알려져 있으며<sup>13, 33</sup>, 최근 죽상경화반의 조직 생검 후 시행한 조직화학염색(histochemical stain) 결과 저밀도 지단백의 산화반응이 검출된 동일한 위치(localization)에 GGT 활성도가 검출되어 이러한 사실을 뒷받침해 주고 있다<sup>29</sup>.

그러나 혈청 GGT와 세포내 GGT 활성도의 관계에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 것은 없다. 또한 혈청 GGT 값과 세포내 GGT의 활성도가 단순 양의 상관관계를 가지는지, 아니면 다른 인자가 관여하여 GGT의 분비가 조절되는지에 대해서도 알려진 것은 없다. 그러나 정상 범위 내 혈청 GGT 값을 가진 일반인구 집단을 대상으로 한 대규모 역학 연구인 CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) 보고서<sup>34, 35</sup>와 미국인을 대상으로 한 NHNES III (National Health and Nutrition Examination Survey) 보고서<sup>36</sup>에서 혈청 GGT 값은 알파, 베타 카로텐(alpha, beta-carotene), 알파 토코페롤(alpha-tocopherol), 비타민 C 등과 같은 항산화 인자들과 역의 상관관계를 보였고, F2-isoprostanes과 같은 산화 스트레스를 반영하는 표지자와 강한 양의 상관관계를 보여서 산화 스트레스와 혈청 GGT가 관련성

이 있다고 보고하였다<sup>6)</sup>. 또한 Maellaro 등<sup>37)</sup>은 전이성 암환자를 대상으로 한 연구에서 산화 스트레스가 증가할수록 세포내 GGT의 활성화도도 증가한다고 보고하여서, 비록 혈청 GGT와 세포내 GGT와의 관계에 대해서 명확히 밝혀진 것은 없지만, 혈청 또는 세포내 GGT 모두 산화 스트레스에 직·간접적으로 관여하여 산화 스트레스를 반영하는 지표로 생각되어지고 있다.

본 연구에서 심장사와 재경색, 불안정 협심증을 포함한 심장사건의 발생율은 21.2%였다. 전체 대상 환자를 심장사건이 있었던 군과 심장사건이 없었던 군으로 층화하여 두 군 사이에 임상적 변수를 다변량 분석으로 비교하였을 때 혈청 GGT는 심장사건이 있었던 군에서 심장사건이 없었던 군에 비해 유의하게 높게 측정되었다. 그러나 혈청 GGT에 영향을 줄 수 있는 혼란변수들과 알려진 심혈관계 질환의 위험인자로<sup>38)</sup> 보정한 다변량 분석에서 혈청 GGT는 독립적인 예후 예측인자가 되지 못했다. 이는 혈청 GGT가 심장사건을 예측할 수 있는 독립적인 예후 예측인자라고 보고한 Emdin 등<sup>12)</sup>과 Ruttman 등<sup>39)</sup>의 기존의 연구결과와 부합하지 않는 결과이다. 이렇게 차이를 보인 이유로는 대상 환자의 선정과 연구과정의 차이를 들 수 있다. Emdin 등<sup>12)</sup>의 연구는 전향적 코호트 연구로 대상 환자들은 모두 관상 동맥 조영술로 확인된 허혈성 심질환 환자였다. 이 연구에서 기존에 심근경색 과거력이 있는 환자에서 혈청 GGT는 심장사건을 예측할 수 있는 독립적인 예후 예측인자였으나, 기존에 심근경색 과거력이 없는 환자에서는 독립적인 예후 예측인자가 되지 못했다. 또한 Ruttman 등<sup>39)</sup>의 연구는 일반 인구 집단을 대상으로 12년 동안 추적관찰한 코호트 연구로 혈청 GGT 값이 증가할수록 심혈관계 질환에 의한 사망률이 증가하는 상관관계를 보여준 연구이다. 그러나 이 연구에서 혈청 GGT는 남자에서 급성, 아급성 형태의 관상 동맥 질환을 예측할 수 있는 독립적인 예후 예측인자가 되지 못했다. 본 연구는 후향적 연구로 기존의 코호트 연구와는 차이를 보이며, 기존에 심근경색의 과거력이 없는 환자를 대상으로 하였다. 또한 대상 환자들은 모두 임상적으로 심근경색으로 진단되었으며 급성기에 혈청 GGT를 측정하였고, 추적기간이 상대적으로 짧아서 기존의 코호트 연구들과 달리 제한점을 가진다고 할 수 있다. 그러나 Emdin 등<sup>12)</sup>의 연구에서 기존의 심근경색 과거력이 없던 환자에서 혈청 GGT가 독립적인 예후 예측인자가 되지 못했던 점과 Ruttman 등<sup>39)</sup>의

연구에서 혈청 GGT가 남자에서 급성, 아급성 형태의 관상동맥 질환을 예측하는 예후 예측인자가 되지 못했던 점은 본 연구가 심근경색의 과거력이 없는 급성 심근경색 환자를 대상으로 한 연구라는 점에서 일부 부합하는 결과를 보여 시사하는 점이 있다고 생각된다. 따라서 향후 이들 환자를 대상으로 한 코호트 연구가 필요할 것으로 생각 된다.

또한 본 연구에서 다변량 분석에서 혈청 GGT 외에 당뇨, 중성 지방이 향후 심장사건을 예측할 수 있는 독립적인 예후 예측인자였다. 특히, 당뇨, 중성 지방은 대사 증후군의 구성 요소로서 대사 증후군이 심장사건의 발생을 예측할 수 있는 독립적인 예후 예측인자임을 시사하는 소견으로 생각된다<sup>40)</sup>. 따라서 급성 심근경색 환자 중 대사 증후군의 구성 요소를 가지고 있는 환자에서 관련된 심혈관계 질환의 위험인자들을 함께 관리하는 것이 심장사건을 줄이고 예후를 향상시키는데 도움이 될 것으로 생각되며, 향후 이들 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 허혈성 심질환의 과거력이 없는 심근경색 환자의 예후 예측인자로 심근경색의 급성기에 측정된 정상 범위 내의 혈청 GGT 값은 심장 사건이 있었던 군과 없었던 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 있으나, 혈청 GGT에 영향을 줄 수 있는 혼란변수들과 알려진 심혈관계 위험인자로 보정한 다변량 분석에서 독립적인 예후 예측인자가 되지 못했다.

## 요 약

**목적 :** 혈청 감마-글루타미 탈트랜스퍼라제(GGT)는 관상동맥 죽상경화반 내의 저밀도 지단백(LDL)의 산화과정을 촉매 하여 관상동맥 질환의 진행에 관여하며, 관상동맥 질환의 과거력이 있는 환자에서 심장사와 재경색의 독립적인 예후 예측인자로 알려져 있다. 저자는 관상동맥 질환의 과거력이 없는 급성 관상동맥 증후군 환자에서 예후 예측인자로서의 혈청 GGT의 효용성을 연구하였다.

**방법 :** 흉통을 주소로 응급실을 방문하여 급성 심근경색으로 진단받은 환자의 혈청 GGT 값을 측정하여 응급실 방문당시 혈청 GGT 값이 정상범위(남자 : 8-61 U/L; 여자 : 5-31 U/L)에 있었던 192명(남/여=143/49, 평균 연령 : 60.8±11.8세)의 환자를 대상으로 하여, 추적기간(16.5±10.8개월) 내 심장사건이 재발한 환자에서의

혈청 GGT 값을 심장사건이 없었던 환자의 혈청 GGT 값과 비교 하였다.

**결과 :** 급성 심근경색 환자 192명중 추적 기간 내 17 명의 환자에서 심장사와 재경색이 있었으며, 23명의 환자에서 불안정협심증이 있었다. 이 환자들의 혈청 GGT 값을 심장사건이 없었던 환자의 혈청 GGT 값과 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이를 보였다(29.5±10.0 U/L 대 25.0±11.2 U/L  $p=0.024$ ). 그러나 다변량 분석에서 혈청 GGT에 영향을 줄 수 있는 혼란변수들과 알려진 심혈관계 질환의 위험인자로 보정하였을 경우 독립적인 예후 예측인자가 되지 못했다.

**결론 :** 심질환의 과거력이 없는 심근경색 환자의 예후 예측인자로 심근경색의 급성기에 측정된 혈청 GGT 값은 통계적으로 유의한 차이는 있으나, 독립적인 예후 예측인자가 되지 못했다.

**중심 단어 :** 감마글루타밀 트랜스퍼라제, 위험인자, 급성 심근경색

## REFERENCES

- 1) Rollason JG, Pincherle G, Robinson D. *Serum gamma glutamyl transpeptidase in relation to alcohol consumption. Clin Chim Acta* 39:75-80, 1972
- 2) Teschke R, Brand A, Strohmeyer G. *Induction of hepatic microsomal gamma-glutamyltransferase activity following chronic alcohol consumption. Biochem Biophys Res Commun* 75:718-724, 1977
- 3) Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. *Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. Am J Epidemiol* 142:699-708, 1995
- 4) Nilssen O, Forde OH, Brenn T. *The Tromso Study: distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. Am J Epidemiol* 132:318-326, 1990
- 5) Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. *Gamma-glutamyltransferase and diabetes: a 4 year follow-up study. Diabetologia* 46:359-364, 2003
- 6) Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, Steffes M. *Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Clin Chem* 49:1358-1366, 2003
- 7) Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. *Prospective*

- study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. Diabetes Care* 21:732-737, 1998
- 8) Miura K, Nakagawa H, Nakamura H, Tabata M, Nagase H, Yoshida M, Kawano S. *Serum gamma-glutamyl transferase level in predicting hypertension among male drinkers. J Hum Hypertens* 8:445-449, 1994
- 9) Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J. *Serum gamma-glutamyl transferase, self-reported alcohol drinking, and the risk of stroke. Stroke* 31:1851-1855, 2000
- 10) Lee DH, Ha MH, Kim JR, Gross M, Jacobs DR Jr. *Gamma-glutamyltransferase, alcohol, and blood pressure: a four year follow-up study. Ann Epidemiol* 12:90-96, 2002
- 11) Meisinger C, Lowel H, Heier M, Schneider A, Thorand B. *Serum gamma-glutamyltransferase and risk of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. J Intern Med* 258:527-535, 2005
- 12) Emdin M, Passino C, Michelassi C, Titta F, L'Abbate A, Donato L, Pompella A, Paolicchi A. *Prognostic value of serum gamma-glutamyl transferase activity after myocardial infarction. Eur Heart J* 22:1802-1807, 2001
- 13) Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, Tongiani R, De Cesare D, Mezzetti A, Dominici S, Comporti M, Pompella A. *Gamma-glutamyl transpeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation: a potential mechanism in atherosclerosis. J Investig Med* 47:151-160, 1999
- 14) Kim KY, Kam S, Lee JH, Ha YA, Lee KE. *A cross-sectional study on r-GTP and its related factors in male workers. Korean J Prev Med* 35:169-174, 2002
- 15) Lim JS, Kim YJ, Chun BY, Yang JH, Lee DH, Kam S. *The association between serum GGT level within normal range and risk factors of cardiovascular disease. J Prev Med Public Health* 38:101-106, 2005
- 16) Campeau L. *Grading of angina pectoris. Circulation* 54:522-523, 1976
- 17) Daepfen JB, Anex F, Leutwyler J, Secretan F, Gammeter R, Besson J, Darioli R, Chossis I. *Role of high normal gamma-glutamyltransferase level in identifying heavy alcohol use in young men. Alcohol* 32:157-161, 2004
- 18) Cushman P, Jacobson G, Barboriak JJ, Anderson AJ. *Biochemical markers for alcoholism: sensitivity problems. Alcohol Clin Exp Res* 8:253-257, 1984
- 19) Poikolainen K, Karkkainen P, Pikkarainen J. *Correla-*

- tions between biological markers and alcohol intake as measured by diary and questionnaire in men. *J Stud Alcohol* 46:383-387, 1985
- 20) Kristenson H, Ohrn J, Trell E, Hood B. Serum gamma-glutamyltransferase at screening and retrospective sickness days. *Lancet* 1:1141, 1980
- 21) Nystrom E, Bengtsson C, Lindstedt G, Lapidus L, Lindquist O, Waldenstrom J. Serum gamma-glutamyltransferase in a Swedish female population: age-related reference intervals: morbidity and prognosis in cases with raised catalytic concentration. *Acta Med Scand* 224:79-84, 1988
- 22) Robinson D, Whitehead TP. Effect of body mass and other factors on serum liver enzyme levels in men attending for well population screening. *Ann Clin Biochem* 26:393-400, 1989
- 23) van Barneveld T, Seidell JC, Traag N, Hautvast JG. Fat distribution and gamma-glutamyl transferase in relation to serum lipids and blood pressure in 38-year old Dutch males. *Eur J Clin Nutr* 43:809-818, 1989
- 24) Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 38:263-355, 2001
- 25) Sakuta H, Suzuki T, Yasuda H, Ito T. Gamma-glutamyl transferase and metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Intern Med* 44:538-541, 2005
- 26) Nikkari ST, Koivu TA, Kalela A, Strid N, Sundvall J, Poikolainen K, Jousilahti P, Alho H, Sillanauke P. Association of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and gamma-glutamyl-transferase (GGT) with serum lipid profile in the Finnish population. *Atherosclerosis* 154:485-492, 2001
- 27) Rantala AO, Lilja M, Kauma H, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesaniemi YA. Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 248:230-238, 2000
- 28) Sharp DS, Benowitz NL. Re: "Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis" and "coffee and serum gamma-glutamyltransferase: a study of self-defense officials in Japan". *Am J Epidemiol* 141:480-482, 1995
- 29) Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, Ciancia E, Passino C, Popoff G, Pompella A. Images in cardiovascular medicine: human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity. *Circulation* 109:1440, 2004
- 30) Pompella A, Emdin M, Passino C, Paolicchi A. The significance of serum gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. *Clin Chem Lab Med* 42:1085-1091, 2004
- 31) Shaw LM, Newman DA. Hydrolysis of glutathione by human liver gamma-glutamyltransferase. *Clin Chem* 25:75-79, 1979
- 32) Drozd R, Parmentier C, Hachad H, Leroy P, Siest G, Wellman M. Gamma-glutamyltransferase dependent generation of reactive oxygen species from a glutathione/transferrin system. *Free Radic Biol Med* 25:786-792, 1998
- 33) Dominici S, Paolicchi A, Lorenzini E, Maellaro E, Comporti M, Pieri L, Minotti G, Pompella A. Gamma-glutamyltransferase-dependent prooxidant reactions: a factor in multiple processes. *Biofactors* 17:187-198, 2003
- 34) Lee DH, Gross MD, Jacobs DR Jr. Association of serum carotenoids and tocopherols with gamma-glutamyltransferase: the Cardiovascular Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 50:582-588, 2004
- 35) Lee DH, Steffen LM, Jacobs DR Jr. Association between serum gamma-glutamyltransferase and dietary factors: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr* 79:600-605, 2004
- 36) Lim JS, Yang JH, Chun BY, Kam S, Jacobs DR Jr, Lee DH. Is serum gamma-glutamyltransferase inversely associated with serum antioxidants as a marker of oxidative stress? *Free Radic Biol Med* 37:1018-1023, 2004
- 37) Maellaro E, Dominici S, Del Bello B, Valentini MA, Pieri L, Perego P, Supino R, Zunino F, Lorenzini E, Paolicchi A, Comporti M, Pompella A. Membrane gamma-glutamyl transpeptidase activity of melanoma cells: effects on cellular H(2)O(2) production, cell surface protein thiol oxidation and NF-kappa B activation status. *J Cell Sci* 113:2671-2678, 2000
- 38) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364:937-952, 2004
- 39) Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 112:2130-2137, 2005
- 40) Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 112:666-673, 2005