

교원성 질환에서의 혈장 Endothelin-1 증가와 손톱 모세혈관 이상과의 연관성

계명대학교 의과대학 내과학교실*, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

도주호* · 김호연

=Abstract=

Increased plasma endothelin-1 and abnormal nailfold capillaroscopic findings in patients with connective tissue diseases

Ju-Ho Do, M.D.* and Ho-Youn Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea**

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Since the endothelin-1 may be implicated in the pathogenesis of peripheral vascular diseases associated with connective tissue diseases (CTDs), we examined the plasma endothelin-1 level in association with quantitative nailfold capillaroscopy in patients with CTDs.

Methods : We investigated 79 patients with connective tissue diseases (54 systemic lupus erythematosus (SLE), 18 systemic sclerosis (SSc), 4 mixed connective tissue disease, 3 polymyositis/dermatomyositis). Plasma samples were obtained and endothelin-1 levels were measured by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. The presence and duration of Raynaud phenomenon as well as nailfold capillaroscopy were evaluated in each patient. To examine the quantitative nailfold capillaroscopy, we measured the length of apical limb width, capillary width and capillary length.

Results : According to the presence or absence of Raynaud phenomenon, there was no statistically increased plasma endothelin-1 level between two groups (2.433 ± 2.259 pg/mL $n=33$, vs. 1.905 ± 1.371 pg/mL $n=46$, p =non specific). All the SSc patients had Raynaud phenomenon and according to the presence of abnormal capillaroscopic findings, there were increased level of endothelin-1 in abnormal capillaroscopy group compared to normal capillaroscopy group (3.940 ± 3.335 pg/mL ($n=12$), vs. 1.573 ± 1.006 pg/mL ($n=6$), $p<0.05$). As compared quantitative examination of nailfold capillaroscopy with plasma endothelin-1 level, in SSc patients the endothelin-1 level correlated well with the length of apical limb width ($r_s=0.577$ $p<0.05$). In SLE patients the endothelin-1 level correlated well with the length of apical limb width and capillary width ($r_s=0.425$ $p<0.01$, $r_s=0.278$ $p<0.05$, respectively).

Conclusion : Our data demonstrate that the presence of abnormal capillaroscopic findings reflect increased plasma endothelin-1 level in patients with connective tissue diseases, and quantitative analysis of nailfold capillaroscopy can be useful to predict the disease activity with the evidence of increased plasma endothelin-1. (Korean J Med 66:275-283, 2004)

Key Words : Endothelin-1, Capillaroscopy, Connective tissue disease

• 접수 : 2003년 6월 17일

• 통과 : 2004년 1월 8일

• 교신저자 : 김호연, 서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 강남성모병원 류마티스내과(137-701)

E-mail : rrc@catholic.ac.kr

*본 연구는 한국과학재단 우수연구센터연구(R11-2002-098-00000-0)지원으로 수행되었음.

서 론

Endothelin-1은 21개의 아미노산으로 이루어진 펩티드로서, 내피세포(endothelial cell) 혹은 평활근 세포(smooth muscle cell)에서 분비하는 강력한 혈관수축제(vasoconstrictor)이다. 이런 endothelin-1의 혈관수축 효과와 연관하여, 레이노 현상에서의 혈관수축은 endothelin-1에 의하여 매개된다는 보고가 있었고, 또한 레이노 현상이 임상증상으로 많이 나타나는 전신성 경화증(systemic sclerosis) 환자에서 endothelin-1 혈장 농도의 증가도 보고된 바 있다¹⁻³⁾. Endothelin-1은 섬유아세포(fibroblast)의 증식을 자극한다고 알려져 있으며, 따라서 전신성 경화증에서의 섬유화(fibrosis)와 연관된 폐 고혈압, 폐 섬유화 등의 합병증이 endothelin-1과 연관이 있는 것으로 알려져 있다^{2, 4, 5)}. 저자들은 교원성 질환 중 특히 전신성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스 환자 등에서의 혈장 endothelin-1 농도를 측정하였다. 그리고 손톱 모세혈관 현미경(nailfold capillaroscopy)하에서의 이상소견과 혈관의 확장정도를 정량적으로 직접 측정하여 그 상관관계를 조사하여 모세혈관 현미경 검사가 endothelin-1 농도를 대변할 수 있는지 알아보았다. 그리고 교원성 질환에서의 레이노 현상과의 연관성을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

전신성 경화증 환자 18명, 전신성 홍반성 루푸스 환자 54명, 복합 교원성 질환(mixed connective tissue disease,

MCTD) 4명, 다발성근염/피부근염(polymyositis/dermatomyositis, DM/PM) 3명 총 79명을 대상으로 하였다(표 1). 전신성 경화증과 전신성 홍반성 루푸스 환자는 미국 류마티스 학회 진단기준에 해당하였으며, 복합 교원성 질환과 다발성근염/피부근염 환자도 각각의 진단기준에 해당하였다⁷⁻⁹⁾. 혈장 endothelin-1 농도는 각 대상 환자의 마지막 방문시 채취한 혈액에서 측정된 값이며, 혈액 채취와 동시에 손톱 모세혈관 현미경 검사를 실시하였다. 또한 의무기록을 통하여 마지막 방문 당시의 레이노 현상의 유무와 지속기간을 후향적으로 조사하였다.

2. 손톱 모세혈관 현미경 검사

환자는 앉은 자세에서 양쪽 세 번째와 네 번째 손가락의 배부(dorsum)를 위로 향하게 모세혈관 현미경하에 위치시키고 할로겐 빛으로 조명을 하였다. 손톱 모세혈관은 광학 현미경(Olympus SZ-PT, Japan) 400배 하에서 유침유(immersion oil)를 사용하여 관찰하였다. 손톱 모세혈관 현미경상은 디지털카메라(Polaroid, USA)를 통하여 컴퓨터로 전송하여 저장한 후 인쇄하였다. 모세혈관 현미경상의 정량적 분석은 네 개의 손가락 중 가장 심한 변형을 보인 손가락의 모세혈관 현미경상에 대하여 모세혈관 고리 침단부의 혈관 너비(침단 사지 너비, apical limb width), 모세혈관 고리 자체의 너비(모세혈관 너비, capillary width) 그리고 모세혈관 길이(capillary length)를 인쇄된 모세혈관 사진 상에서 직접 측정하였다(그림 1). 모세혈관 길이는 다시 구심성 고리(afferent loop)와 원심성 고리(efferent loop)로 나누어 측정하였고, 그 평균값을 모세혈관 길이 값으로 하였다. 각 측정치는 인접 모세

Table 1. Baseline characteristics of patients with connective tissue diseases

	SSc	SLE	MCTD	PM/DM
Number	18	54	4	3
Sex (Female : Male)	17:1	54:0	4:0	3:0
Mean age (years)	42.7	36.1	32.5	30.3
Presence of				
Raynaud phenomenon	18/18	21/54	4/4	3/3
Duration of				
Raynaud phenomenon (years)	8.4	3.2	8.5	5.7
Endothelin-1 level (pg/mL)	3.151±2.969	1.957±1.430	1.096±0.866	2.674±2.198
Abnormal capillary microscopy	12/18	13/54	1/4	0/3

SSc, systemic sclerosis; SLE, systemic lupus erythematosus; MCTD, mixed connective tissue disease; PM/DM, polymyositis/dermatomyositis

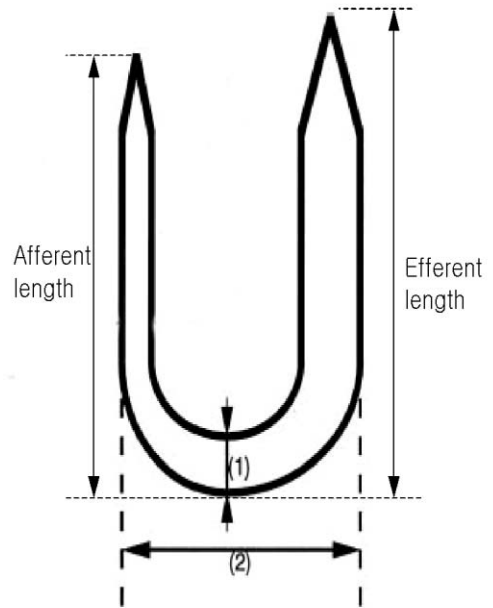


Figure 1. Schema of capillary loop measurements ($\times 400$). (1) Apical limb width, (2) Capillary width, Capillary length= (afferent length+efferent length)/2

혈관 5개의 평균치로 기록하였다. 관찰되어진 손톱부위의 폭 $1,000 \mu\text{m}$ 내에서 관찰되는 모세혈관의 수를 세어 모세혈관 수(capillary number)로 기록하였다¹²⁾. 손톱 모세혈관 소견상 거대 모세혈관(giant capillary), 모세혈관의 확장(dilated capillary), 모세혈관의 꼬임(tortuous capillary), 모세혈관의 출혈(hemorrhage) 혹은 모세혈관 수 15개 이하인 경우에 이상 손톱 모세혈관 소견이 있는 것으로 간주하였다.

3. 혈장 endothelin-1 농도의 측정

Endothelin-1 농도는 환자의 혈액을 EDTA 처리한 혈장으로부터 sandwich ELISA 방법으로 측정하였다. 채취한 환자의 혈액은 EDTA 함유된 튜브에 담고 원심 분리하여($1,000 \text{ g}$, 15 분) 혈장을 얻었으며, ELISA 검사 전 5일에서 30일 동안 -20°C 에 저장하였다. 샘플로부터 endothelin-1을 농축하기 위하여 녹인 혈장 1 mL 를 extraction solvent (acetone:1N HCL:water (40:1:5)) 1.5 mL 와 섞은 후 원심 분리하고($2,000 \text{ g}$, 20 분) 상층액을 centrifugal evaporator로 밤새 처리하였다. 농축된 샘플은 endothelin-1 ELISA 키트(R & D, Minneapolis, MN)를 사용하여 혈장 endo-

thelin-1 농도를 측정하였다. 농축 처리된 각 샘플은 human endothelin-1에 대한 rat antibody로 처리된 96마이크로 평판에 첨가하였고, horseradish peroxidase-conjugated anti-endothelin-1 antibody와 반응시켜 발색반응을 유도한 다음 450 nm 에서 duplicate standard로부터의 흡광도 평균값을 얻었다. ELISA 키트 프로토콜상 제시된 정상인 표본의 혈장 endothelin-1 평균농도는 0.6 pg/mL 이었다^{10, 11)}.

4. 통계 분석

결과치는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였고, 통계처리는 Windows용 SPSS 10.0 프로그램(SPSS, Chicago, IL)을 사용하여 분석하였다. 평균값의 비교는 비 모수적 검정(Mann-Whitney U test)을 상관분석은 비 모수 상관계수(Sperman's rho correlation coefficient)를 사용하여 $p < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 혈장 endothelin-1 농도와 손톱 모세혈관 소견, 레이노 현상과의 관계

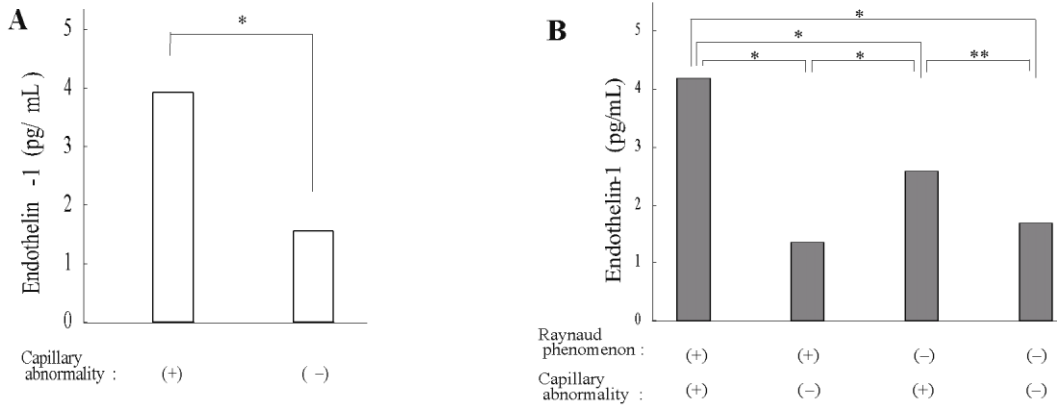


Figure 2. (A) plasma levels of endothelin-1 according to the presence of abnormal capillaroscopic finding in systemic sclerosis patients (B) plasma levels of endothelin-1 according to the Raynaud phenomenon or abnormal capillaroscopic finding in systemic lupus erythematosus patients (*: $p<0.05$, **: p =non specific by Mann-Whitney U test)

18명의 전신성 경화증 환자군에서는 모든 환자에서 레이노 현상을 가지고 있었으며, 이상 손톱 모세혈관 소견의 유무에 따라 endothelin-1 농도를 비교해 본 바 이상 모세혈관 소견이 있는 군에서 혈장 endothelin-1 농도는 3.940 ± 3.335 pg/mL ($n=12$)로서 이상 소견이 없는 군에서의 농도 1.573 ± 1.006 pg/mL ($n=6$)보다 증가되어 있었다 (그림 2A). 54명의 전신성 홍반성 루푸스 환자군에서는 이상 손톱 모세혈관 소견의 유무에 따라 endothelin-1 농도를 비교해 본 바 이상 모세혈관 소견이 있는 군에서 혈장 endothelin-1 농도는 3.197 ± 1.815 pg/mL ($n=5+8, 13$)로서 이상 소견이 없는 군에서의 농도 1.563 ± 1.031 pg/mL ($n=16+25, 41$)보다 증가되어 있었다. 전신성 홍반성 루푸스 환자군에서 레이노 현상의 동반 유무에 따라 endothelin-1 농도를 비교해 보았는데, 레이노 현상과 이상 손톱 모세혈관 소견을 같이 가지고 있는 군의 혈장 endothelin-1 농도가 4.191 ± 1.696 pg/mL ($n=5$), 레이노 현상은 있으나 이상 모세혈관 소견은 가지고 있지 않은 군의 혈장 endothelin-1 농도가 1.364 ± 0.636 pg/mL ($n=16$), 레이노 현상은 없으나 이상 모세혈관 소견을 가지고 있는 군의 혈장 endothelin-1 농도는 2.576 ± 1.690 pg/mL ($n=8$) 그리고 레이노 현상을 가지고 있지 않고 이상 모세혈관 소견도 없는 군에서는 혈장 endothelin-1 농도 1.691 ± 1.215 pg/mL ($n=25$)로서 레이노 현상과 이상 모세혈관 소견을 동시에 가지고 있는 경우에 endothelin-1 농도가 가장 높았으며, 레이노 현상은 없으나 이상 모세혈관 소견을 가지

고 있는 경우가 레이노 현상은 있으나 이상 모세혈관 소견이 없는 경우보다 의미있게 증가되어 있었다($p<0.05$) (그림 2B).

대상 환자 79명을 교원성 질환의 종류와 상관없이 검사 당시의 레이노 현상 유무에 따라 혈장 endothelin-1 농도를 비교해 본 결과 레이노 현상이 있는 군의 endothelin-1 농도는 2.433 ± 2.259 pg/mL ($n=33$)으로 레이노 현상

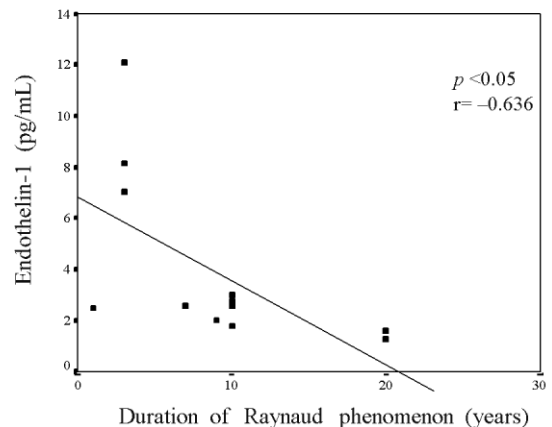


Figure 3. Correlation of plasma endothelin-1 level with duration of Raynaud phenomenon in patients with systemic sclerosis with abnormal nailfold capillaroscopic findings (with giant capillary, dilated capillary, tortuous hemorrhage, or decreased capillary number) (by Sperman's rho correlation coefficient)

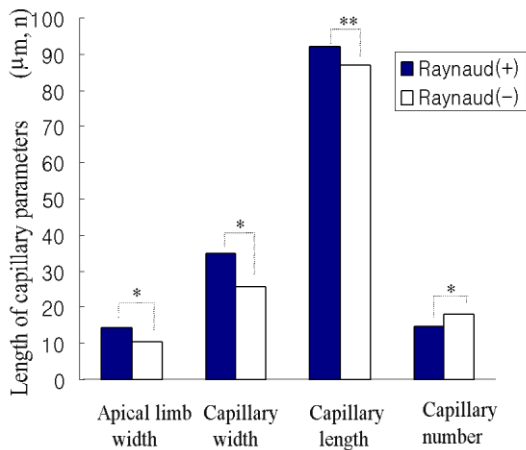


Figure 4. Nailfold capillaroscopic findings according to the presence of Raynaud phenomenon (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, non specific by Mann-Whitney U test)

이 없는 군의 농도 1.905 ± 1.371 pg/mL ($n=46$)보다 높았으나 통계적인 차이는 없었다. 전신성 경화증 환자 중에서 레이노 현상의 지속기간과 endothelin-1 농도를 비교해 보았을 때 통계적인 연관성을 찾을 수 없었다. 그러나 레이노 현상과 이상 손톱 모세혈관 소견을 동시에 가지고 있는 군에서는 레이노 현상의 지속 기간이 짧을수록 endothelin-1 농도가 의미 있게 증가되는 소견을 보였다(그림 3). 전신성 홍반성 루푸스 환자에서는 레이노 현상의 지속 기간과 endothelin-1 농도를 비교해 보았을 때 역시 통계적인 연관성이 없었으며, 레이노 현상을 가지고 있으면서 이상 모세혈관 소견을 동시에 가지고 있는 군은 대상 환자수가 적어 비교하지 못하였다.

2. 레이노 현상과 정량적 손톱 모세혈관 현미경 소견과의 관계

손톱 모세혈관 현미경 상의 모세혈관의 크기를 정량적으로 측정한 수치는 레이노 현상이 있는 군에서 첨단 사지 너비, 모세혈관 너비 그리고 모세혈관 길이가 레이노 현상이 없는 군에서보다 커져 있었고, 모세혈관 수도 통계적으로 의미있게 감소되어 있었다(그림 4).

3. 혈장 endothelin-1 농도와 정량적 손톱 모세혈관 현미경 소견과의 연관성

교원성 질환의 종류에 따른 혈장 endothelin-1 농도와

손톱 모세혈관 현미경 상의 모세혈관의 크기를 정량적으로 측정한 수치를 비교해 보았다. 전신성 경화증 환자 18명에서는 첨단 사지 너비의 증가와 endothelin-1 농도의 증가와는 통계적 유의성이 있었다($r_s=0.577$ $p < 0.05$). 그러나 모세혈관 너비와 모세혈관 길이는 endothelin-1 농도와 통계적인 유의성이 없었다(그림 5A). 전신성 홍반성 루푸스 환자 54명에서는 첨단 사지 너비와 모세혈관 너비 증가는 endothelin-1 농도의 증가와 통계적 유의성이 있었다($r_s=0.425$ $p < 0.01$, $r_s=0.278$ $p < 0.05$, respectively). 그러나 모세혈관 길이는 endothelin-1 농도와 통계적인 유의성이 없었다(그림 5B). 복합 교원성 질환 4명과 다발성근염/피부근염 3명에 대해서는 환자수가 적어 유의성을 비교하지 못하였다.

고 찰

손톱 모세혈관 검사는 모세혈관의 크기, 형태, 수 그리고 출혈반점의 유무 등의 소견을 관찰함으로써 교원성 질환에서의 모세혈관의 변화를 직접 확인할 수 있는 검사이다¹²⁾. 손톱 모세혈관 검사상 모세혈관 크기의 확장, 형태의 꼬임(tortuousness), 수의 감소 그리고 출혈반점 등의 소견은 레이노 질환, 전신성 경화증, 미분화형 교원성 질환, 전신성 홍반성 루푸스 등의 질환에서 나타난다는 것은 이미 잘 알려져 있다²²⁻²⁴⁾.

Endothelin-1은 가장 강력한 내인성 혈관수축제로 알려져 있는데, 이는 노르에피네프린(norepinephrine)보다도 100배 이상 혈관 수축능이 큰 물질이며 또한 노르에피네프린의 작용을 더 강력하게 해주는 역할도 한다. 이것은 비활성 폴리펩티드(polypeptide) 형태로 만들어진 후 endothelin-converting enzyme인 zinc metalloproteinase에 의하여 활성화된 endothelin peptide로 바뀌게 된다¹³⁾. Endothelin-1은 저산소증(hypoxia), 허혈(ischemia), 혹은 전단압력(shear stress)과 같은 자극에 의하여 endothelin-1 messenger RNA의 전사(transcription)가 유도되고 수 분 이내에 endothelin-1의 생성과 분비가 이루어진다고 알려져 있다^{14, 15)}. Endothelin-1 mRNA의 반감기는 약 15에서 20분이며, 혈장 endothelin-1의 반감기는 약 4에서 7분으로 혈관 긴장성(vasomotor tone)을 조절하기 위하여 혈관세포는 재빨리 endothelin-1의 생성을 조절한다^{16, 17)}. 이렇듯 endothelin-1은 미세혈관계(microvasculature)에서의 혈액순환 조절에서 중요한 역할을 한다¹⁸⁾. 교

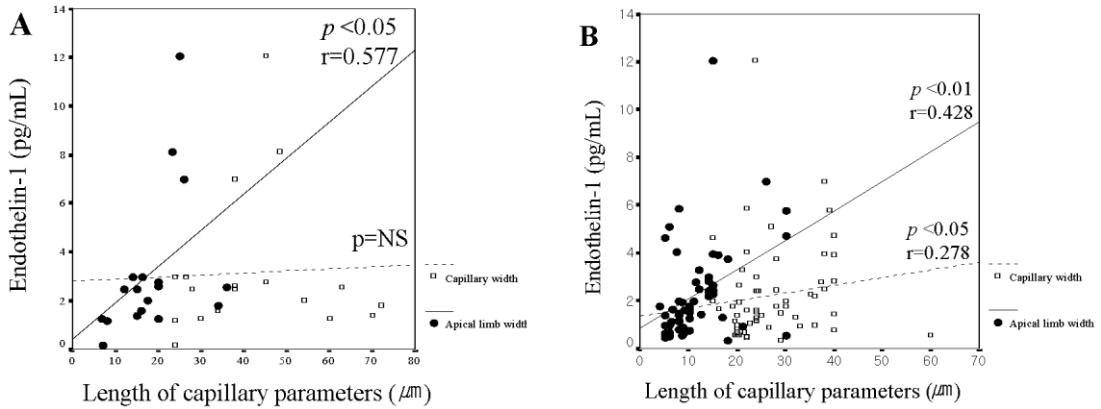


Figure 5. Correlation of plasma endothelin-1 level with nailfold capillaroscopic findings. (A) Plasma endothelin-1 levels correlated with apical limb width in systemic sclerosis patients. (B) Plasma endothelin-1 levels correlated with apical limb width and capillary width in systemic lupus erythematosus patients (by Sperman's rho correlation coefficient)

원성 질환과 endothelin-1과의 관련성에 대한 보고들에 의하면, 전신성 경화증 환자에서 대조군에 비하여 증가된 혈장 endothelin-1 농도를 보였고, 전신성 홍반성 루푸스 환자에서도 증가된 소견을 보인 바 있다¹⁹⁻²¹⁾. 이러한 보고들은 endothelin-1의 혈관수축 작용이 전신성 경화증과 전신성 홍반성 루푸스에서의 레이노 현상과 관련된 혈액순환의 저하와 관련된 것으로 추측되며, 저자들의 조사에서는 레이노 현상이 있는 환자에서 endothelin-1 농도가 레이노 현상이 없는 환자에서보다 증가되어 있었으나 통계적으로 의미있는 정도는 아니었다. 그러나 레이노 현상이 있으면서 손톱 모세혈관 검사상 거대 모세혈관, 모세혈관의 확장, 모세혈관의 꼬임, 모세혈관의 출혈 혹은 모세혈관수의 감소 소견과 같은 손톱 모세혈관 현미경상의 이상을 동반한 환자군에 있어서는 레이노 현상이 없는 군에 비하여 endothelin-1 농도의 의미 있는 증가를 관찰할 수 있었다²²⁾. 이는 손톱 모세혈관 검사가 레이노 현상이 있는 환자에서의 endothelin-1 증가 가능성을 더 높이는 좋은 수단이 될 수 있음을 나타낸다.

저자들은 전신성 경화증 환자군에서 레이노 현상의 기간과 혈장 endothelin-1 농도간의 연관성을 비교해 보았으나 통계적으로 의미 있는 관련성을 발견할 수 없었다. 하지만 레이노 현상이 있으면서 손톱 모세혈관 검사상의 이상소견을 동반한 환자군에 있어서는 레이노 현상의 기간이 짧을수록 endothelin-1의 농도가 의미있게 높게 나타났다. 이는 질병의 유병기간이 짧을수록 질병의 활성도가

높아 endothelin-1 농도가 높게 나타나고 질병의 유병기간이 길어질수록 활성도가 줄어들어 안정된 상태에 있기 때문에 endothelin-1 농도가 낮게 나타난 것으로 추측된다. 이러한 결과를 통해서도 레이노 현상의 존재와 기간 뿐 아니라 손톱 모세혈관 검사를 같이 추가로 고려함으로써 endothelin-1 농도와와의 관련성을 더욱 높일 수 있으며 질병의 활성도도 간접적으로 추측할 수 있다^{23, 24)}.

저자들은 손톱 모세혈관 검사상 이상소견 존재의 유무 뿐만 아니라 모세혈관의 확장정도를 직접 정량적으로 검사하여 endothelin-1 농도와와의 관련성을 더욱 객관화하고자 하였으며, 결과, 전신성 경화증 환자군에서는 손톱 모세혈관상의 침단 사지 너비와 endothelin-1 농도간의 정량적인 유의성을 찾을 수 있었으며, 전신성 홍반성 낭창 환자군에서는 손톱 모세혈관상의 침단 사지 너비 및 모세혈관 너비의 크기와 endothelin-1 농도간의 정량적인 유의성을 찾을 수 있었다. 따라서 단순히 모세혈관상의 이상소견의 존재뿐만 아니라 모세혈관의 정량적 검사를 통해 혈장 endothelin-1 농도의 증가를 좀 더 객관적으로 예견할 수 있을 가능성을 고려해 볼 수 있겠다.

Endothelin-1 농도는 전신성 경화증 뿐만 아니라 전신성 홍반성 루푸스와 같은 다른 교원성 질환에서도 증가되어 있다고 알려져 있으며, endothelin-1과 관련된 섬유화에 의한 것으로 알려져 있는 폐 섬유화, 폐 고혈압과의 연관성에 대해서는 이미 여러 보고가 알려져 있다. 전신성 경화증을 포함한 레이노 현상을 동반하는 결체 조직

질환을 가지고 있는 환자에서 레이노 현상의 존재와 기간의 지속기간을 통해서도 endothelin-1 농도의 증가를 추측할 수 있겠지만, 손톱 모세혈관 현미경 소견을 통하여 endothelin-1 농도의 증가를 더 객관적으로 예측할 수 있을 것이다. 따라서 손톱 모세혈관 검사상 이상소견을 가진 환자에 있어서는 전신성 경화증에서의 폐 고혈압증과 폐 섬유화와 같은 endothelin-1에 의한 것이라고 알려져 있는 섬유화 합병증과의 연관성에 대한 관심이 더 필요할 것이다²⁵⁻³⁰⁾.

지금까지 혈장 endothelin-1 농도와 교원성 질환과의 연관성 그리고 손톱 모세혈관 검사와 교원성 질환과의 연관성에 대한 보고는 있었으나, endothelin-1 농도와 손톱 모세혈관 검사의 관계를 직접 비교한 경우는 없었다. 이에 저자들은 endothelin-1 농도와 정량적 손톱 모세혈관 소견을 비교하고, 교원성 질환에서의 관련성을 조사해보았다. 결과, endothelin-1 농도의 증가와 정량적으로 측정된 손톱 모세혈관 현미경상의 모세혈관 고리의 확장정도 사이에 통계적인 연관성을 찾을 수 있었고, 이는 endothelin-1 농도를 직접 측정하지 않더라도 외래에서 간단하게 실시할 수 있는 손톱 모세혈관 현미경 검사로서 endothelin-1의 증가와 질병 활성도 증가를 간접적으로 예상 가능하게 하며, 이는 endothelin-1의 증가와 연관된 섬유화 합병증 발생 가능성의 증가와 연관되므로 임상적으로 환자의 추적 치료에 도움이 될 것으로 사료된다.

요 약

목적 : Endothelin-1은 강력한 혈관수축제로서 교원성 질환에서 증가되어 있다고 알려져 있다. 저자들은 손톱 모세혈관 현미경상에서 이상소견의 유무와 혈관의 확장정도를 정량적으로 측정하여 모세혈관 현미경 검사가 혈장 endothelin-1 농도를 대변할 수 있는지 알아보았다.

방법 : 전신성 경화증 환자 18명, 전신성 홍반성 루푸스 환자 54명, 복합 교원성 질환 4명, 다발성근염/피부근염 3명 총 79명을 대상으로 레이노 현상의 유무와 기간 그리고 혈장 endothelin-1 농도를 측정하였다. 동시에 손톱 모세혈관 현미경 검사를 실시하여 거대 모세혈관, 모세혈관의 확장, 모세혈관의 꼬임, 모세혈관의 출혈 혹은 모세혈관 수의 감소와 같은 이상소견의 유무와 모세혈관상의 침단 사지 너비, 모세혈관 너비 그리고 모세혈관 길이를 측정하여 정량적 검사를 하였다.

결과 : 검사 당시의 레이노 현상 유무에 따라서는 레이노 현상이 있는 군의 endothelin-1 농도가 레이노 현상이 없는 군의 농도보다 높았으나 통계적인 의미는 없었다 (2.433 ± 2.259 n=33, vs. 1.905 ± 1.371 pg/mL n=46, p =non specific). 18명의 전신성 경화증 환자는 모두 레이노 현상을 가지고 있었으며, 이상 손톱 모세혈관 소견의 유무에 따른 endothelin-1 농도는 이상 모세혈관 소견이 있는 군에서 증가되어 있었다(3.940 ± 3.335 pg/mL (n=12), vs. 1.573 ± 1.006 pg/mL (n=6), $p < 0.05$). 54명의 전신성 홍반성 루푸스 환자 중 레이노 현상과 이상 손톱 모세혈관 소견을 같이 가지고 있는 경우 endothelin-1 농도가 4.191 ± 1.696 pg/mL (n=5)로서, 레이노 현상은 있으나 이상 모세혈관 소견은 가지고 있지 않은 경우 1.364 ± 0.636 pg/mL (n=16), 레이노 현상은 없으나 이상 모세혈관 소견을 가지고 있는 경우 2.576 ± 1.690 pg/mL (n=8) 그리고 레이노 현상을 가지고 있지 않고 이상 모세혈관 소견도 없는 경우 1.691 ± 1.215 pg/mL (n=25)보다 높았다($p < 0.05$). 전신성 경화증 환자 중 레이노 현상의 기간과 endothelin-1 농도를 비교해 보았을 때 통계적인 연관성이 없었으나, 레이노 현상과 이상 손톱 모세혈관 소견을 동시에 가지고 있는 환자에서는 레이노 현상의 기간이 짧을수록 endothelin-1 농도가 증가되어 있었다. Endothelin-1 농도와 손톱 모세혈관의 크기를 정량적으로 측정 하였을 때, 전신성 경화증 환자에서는 침단 사지 너비의 증가와 endothelin-1 농도의 증가와 통계적 유의성이 있었고($r_s = 0.577$ $p < 0.05$), 전신성 홍반성 루푸스 환자에서는 침단 사지 너비와 모세혈관 너비 증가가 endothelin-1 농도의 증가와 통계적 유의성이 있었다($r_s = 0.425$ $p < 0.01$, $r_s = 0.278$ $p < 0.05$, respectively).

결론 : 레이노 현상을 동반한 교원성 질환을 가진 환자에서 손톱 모세혈관 현미경 검사 특히 정량적 손톱 모세혈관 현미경 검사상 이상 소견은 혈장 endothelin-1 농도의 증가와 연관이 깊다. 그러므로 손톱 모세혈관 검사로서 혈장 endothelin-1 농도의 증가와 질병 활성도의 증가를 간접적으로 추측할 수 있으며, 이는 교원성 질환 특히 레이노 현상을 동반한 환자에서의 추적관찰 및 섬유화 합병증의 조기 발견과 치료에 도움이 될 수 있을 것이다.

감사의 글

이번 조사를 위해 환자를 보내주신 김호연 교수님 외

이상현, 김완욱, 서영일, 박경수 교수님께 감사드립니다. 환자들의 혈액 샘플 수집을 위해 수고해주신 김선준 선생님, 미세혈관 현미경 검사를 도와주신 정영옥, 고혁재, 김충현 선생님, ELISA 검사를 위해 애써주신 박미경, 조미라 선생님, 논문 마무리를 위해 도와주신 박성환 교수님, 모두의 도움으로 이 논문을 마무리 할 수 있었습니다. 모두에게 다시 한번 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) Zamora MR, O'Brien RF, Rutherford RB, Weil JV. Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon. *Lancet* 336:1144-1147, 1990
- 2) Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. *Arthritis Rheum* 34: 978-983, 1991
- 3) Yamane K, Kashiwagi H, Suzuki N, Miyauchi T, Yanagisawa M, Goto K, Masaki T. Elevated plasma levels of endothelin-1 in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 34:243-244, 1991
- 4) Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP, Hoeffken G. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 120:1562-1569, 2001
- 5) Kawaguchi Y, Suzuki K, Hara M, Hidaka T, Ishizuka T, Kawagoe M, Nakamura H. Increased endothelin-1 production in fibroblasts derived from patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 53:506-510, 1994
- 6) Doria A, Ghirardello A, de Zambiasi P, Ruffatti A, Gambari PF. Japanese diagnostic criteria for mixed connective tissue disease in Caucasian patients. *J Rheumatol* 19:259-264, 1992
- 7) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 292:344-347, 1975
- 8) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40: 1725, 1997
- 9) American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 23:581-590, 1980
- 10) Kawamura M, Ohgawara H, Naruse M, Suzuki N, Iwasaki N, Naruse K, Hori S, Demura H, Omori Y. Increased plasma endothelin in NIDDM patients with retinopathy. *Diabetes Care* 15:1396-1397, 1992
- 11) Morelli S, Ferri C, Poletti E, Bellini C, Gualdi GF, Pittoni V, Valesini G, Santucci A. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 99:255-260, 1995
- 12) Ohtsuka T, Tamura T, Yamakage A, Yamazaki S. The predictive value of quantitative nailfold capillary microscopy in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Br J Dermatol* 139:622-629, 1998
- 13) Shao R, Yan W, Rockay DC. Regulation of endothelin-1 syndrome by endothelin converting enzyme-1 during wound healing. *J Biol Chem* 274:3228-3234, 1999
- 14) Levin ER. Endothelins. *N Eng J Med* 333:356-363, 1995
- 15) Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 26:74-84, 1999
- 16) Inoue A, Yanagisawa M, Takawa Y, Mitsui Y, Kobayashi M, Masaki T. The human preproendothelin-1 gene. *J Biol Chem* 264:14954-14959, 1989
- 17) de Nucci G, Thomas R, D'Orleans-Juste P, Antunes E, Walder C, Warner TD, Vane JR. Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85:9797-9800, 1988
- 18) Brain SD, Tippins JR, Williams TJ. Endothelin induces potent microvascular constriction. *Br J Pharmacol* 95:1005-1007, 1988
- 19) Morelli S, Ferri C, di Francesco L, Baldoncini R, Carlesimo M, Bottoni U, Properzi G, Santucci A. Plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis: influence of pulmonary or systemic arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 54:730-734, 1995
- 20) Yoshio T, Masuyama J, Mimori A, Takeda A, Minota S, Kano S. Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 54:361-365, 1995
- 21) Julkunen H, Saijonmaa O, Gronhagen-Riska C, Teppo AM, Fyhrquist F. Raised plasma concentration of endothelin-1 in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 50:526-527, 1991
- 22) Bukhari M, Herrick AL, Moore T, Manning J, Jayson MI. Increased nailfold capillary dimensions in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 35:1127-1131, 1996
- 23) Bukhari M, Hollis S, Moore T, Jayson MI, Herrick AL. Quantitation of microcirculatory abnormalities in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis by video capillaroscopy. *Rheumatology* 39:506-512, 2000

- 24) Ohtsuka T, Tamura T, Yamakage A, Yamazaki S. *The predictive value of quantitative nailfold capillary microscopy in patients with undifferentiated connective tissue disease. Br J Dermatol 139:622-629, 1998*
- 25) Cossio M, Menon Y, Wilson W, de Boisblanc BP. *Life-threatening complications of systemic sclerosis. Crit Care Clin 18:819-839, 2002*
- 26) Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, Black CM, Abraham DJ. *Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. J Invest Dermatol 116:417-425, 2001*
- 27) Hoher B, Schwarz A, Fagan KA, Thone-Reineke C, el-Hag K, Kusserow H, Elitok S, Bauer C, Neumayer HH, Rodman DM, Theuring F. *Pulmonary fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 transgenic mice. Am J Respir Cell Mol Biol 23:19-26, 2000*
- 28) Coker RK, Laurent GJ. *Pulmonary fibrosis: cytokines in the balance. Eur Respir J 11:1218-1221, 1998*
- 29) Abraham DJ, Vancheswaran R, Dashwood MR, Rajkumar VS, Pantelides P, Xu SW, du Bois RM, Black CM. *Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. Am J Pathol 151:831-841, 1997*
- 30) Wigley FM. *Raynaud's phenomenon and other features of scleroderma, including pulmonary hypertension. Curr Opin Rheumatol 8:561-568, 1996*