

진통중 정상 만삭임신부와 자간전증 임신부에서 혈장 Endothelin치의 비교

계명대학교 의과대학 산부인과학교실, 내과학교실**

김종인 · 김택훈 · 이인규**

=Abstract=

Comparison of Plasma Endothelin During Labor in Normal Term Pregnancy and Preeclampsia*

Jong In Kim, M.D., Teak Hoon Kim, M.D., In Gyu Lee, M.D.**

Department of Obstetrics and Gynecology, Internal Medicine**, School of Medicine,
Keimyung University Taegu, Korea

To compare the maternal plasma endothelin level in normal pregnancies and preeclampsia, 20 normotensive term pregnancy women and 53 preeclamptic women during first stage of labor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Keimyung University from January 1, 1993 to July 31, 1994 and 20 normal reproductive aged women as control group were studied.

All preeclamptic pregnant women were treated with magnesium sulfate on admission. The plasma endothelin of control group, normotensive pregnant and preeclamptic were 20.03 ± 6.623 pg/ml, 24.09 ± 9.20 pg/ml and 24.14 ± 5.57 pg/ml, respectively.

There was statistically significant elevation of endothelin in normotensive pregnant women during labor and preeclamptic women during labor compared with nonpregnant control group ($p < 0.05$). No statistical difference of endothelin level was found between preeclampsia and normal pregnancy during first stage of labor. Above results may suggest that endothelin would be anticipated with parturition. But further studies should be needed about comparison without magnesium sulfate therapy in preeclamptic pregnant women and normal pregnant women with or without labor.

Key Words : Preeclampsia, Endothelin.

* 이 논문은 1994년도 계명대학교 윤종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어 졌음.
** 본 연구의 저자는 1994년 제 74차 추계대한산부인과학회에서 발표하였음.

接受日 : 1995. 1. 27.

I. 서 론

1980년 Furgott와 Zawadski(1980)에 의해 endothelin dependent relaxing factor(EDRF)가 발견 된 후로 혈관 내피는 혈관평활 조절기능에 중요 역할을 하는 것으로 알려졌다. 그후 EDRF는 nitric oxide로 밝혀졌으며(Palmer et al., 1987), 또한 1988년 Yanagisawa(Yanagisawa et al., 1988)에 의해 돼지 대동맥 혈관 내피 세포로부터 21-residue peptide로 된 강력한 혈관 수축제인 endothelin이 발견되었다. 강력한 수축제인 endothelin은 혈류로 부터 빠르게 분해되어 제거되지만(Anggard et al., 1989 ; Shiba et al., 1989), 동물실험에서 혈관내 endotheline를 주입 시 광범위한 혈관수축을 유발하며 또한 비교적 지속적인 동맥 고혈압을 유발하는 것으로 알려져 있다(Goetz et al., 1988).

또한 본태성고혈압 및 급성신장질환의 환자 혈액 내에서 높은 수치의 endotheline에 대한 연구가 보고되고 있으며(Saito et al., 1990 ; Tomita et al., 1989), endothelin의 prostaglandin과의 상호작용에 관한 연구도 보고되고 있다(Rakugi et al., 1989 ; Thiemermann et al., 1989). 아울러 임신중 고혈압, 신기능저하, 전신적 혈관경련 등을 특징으로하는 자간전증에서의 병태 생리학적 원인으로서의 endothelin에 대한 연구가 계속 시도되고 있다. 본 연구의 목적은 자간전증군과 정상임산부군, 비교군과의 endothelin치를 측정하여, 비교함으로서 endothelin의 자간전증에서의 병태 생리학적인 관련유무를 규명하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1993년 1월 1일부터 1995년 7월 31일까지 계명대학교 의과대학 산부인과학교실에 분만 및 검사를 위해 입원한 임산부 중 자간전증으로 진단되어 유도분만을 시행한 53예, 동일한 임신주수의 산과적 합병증이 없는 정상임신 20예, 내과적, 산과적 합병증이 없는 동일한 나이의 비임신 여성 20예에서 검사를 시행하였다.

자간증 임산부의 입원시 경련 방지를 위해 MgSO₄를 사용하였으며, 유도분만중 분만진행 1기에서 검사 혈을 채취하였고, 정상임산부에서는 분만1기에 검사혈

을 채취하여 본 연구에 이용하였다. 자간전증의 진단은 American College of Obstetricians and Gynecologist 기준(American College of Obstetricians and Gynecologists, 1986)에 따랐다. 채취한 모든 검사혈은 5 mg/dl의 ethylenediaminetetraacetic acid와 500 u/ml의 apoprotein이 함유된 chilled tube에 수집, 원심 분리하여 채취된 혈장은 검사시까지 -70 °C에 보관하였으며, 검사 당일 2 ml의 해동된 혈장을 동량의 0.1% trifluoroacetic acid, 2N hydrochloric acid(PH3)로 처리한후 Amprep 500 mg C₂ columns(Amersham Int., England)으로 추출하여 0.1% trifluoroacetic acid와 60 % acetonitrile로 처리하였다. 이것을 nitrogen하에 건조, 증발시킨 후 iodine 125 labelled endothelin 1-2 assay system(Amersham)을 이용하여 혈장내 endothelin치를 정량검사하였다. 이 검사의 intrassay coefficient는 14%, interassay coefficient는 13%이며, endothelin-3과의 cross reactivity는 0.0024 %이다. 각 군간의 통계적처리는 student t-test를 이용하여 p<0.05시 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였다.

III. 결 과

각군의 혈장내 endothelin치는 Fig. 1, 2와 같으며, 자간전증군의 평균 endothelin치는 24.14±5.57 pg/ml로서 정상 임산부군의 endothelin치 24.09±9.20 pg/ml와 비교하여 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 비교군의 endothelin치 20.03±6.623 pg/ml는 정상 임산부군, 자간전증군에 비하여 통계적으로 유의하게 낮았다(p<0.05). 수축기 및 이완기 혈압에서 정상임산부 및 비교군에 비하여 자간전증군에서 통계적으로 높았으며(p<0.05), 그외의 산과적 특성에는 차이가 없었다(Table 1).

IV. 고찰

자간전증은 산과 및 주산기 이병율의 주 원인이나 (Prichard et al., 1985), 이 질환의 병태생리학적 원인은 정확히 규명되지 않고있으며, 혈소판 대사장애, prostaglandin의 과잉작용, 증가된 말초혈관 저항, 혈관 내피손상 등이 원인으로 보고되고 있다(Walsh et al., 1985 ; Zemel et al., 1990). 이로 인해 혈압의 상승,

-진통증 정상 만성임신부와 자간전증 임신부에서 혈장 Endothelin치의 비교-

Table 1. Comparison of normal, preeclampsia and control group

Group	Normal pregnancy (n=20)	Preeclampsia (n=53)	Control (n=20)
Age(yrs)	28.4± 3.2	27.8± 5.6	29.8± 3.4
Gestational age(wks)	38.4± 1.2	34.2± 1.2	
B.P. systolic (mmHg)	116.2± 12	140± 15*	114± 8.9
B.P. diastolic (mmHg)	73 ± 5	100± 6*	75± 12
Labor	+	+	-
MgSO ₄	-	+	-
Endothelin (pg/ml) value	24.09± 9.20**	24.14± 5.57**	20.03± 6.62

Data are presented as mean±SD

* Compared with normal pregnancy & control group

** Compared with control group

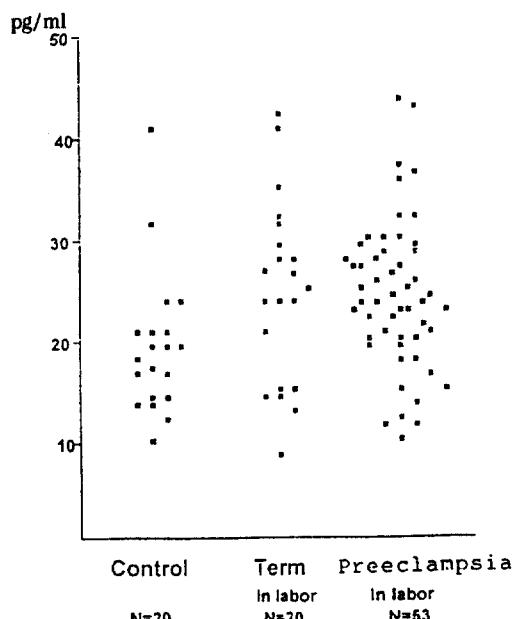


Fig. 1. Plasma endothelin level of women in study and control group.

변화된 신장기능, 활성화된 응고장애상태를 나타내고 있다. 또한 강력한 혈관수축제인 endothelin이 본 태성 고혈압, 급성신부전, 혈소판응고장애 등의 가능

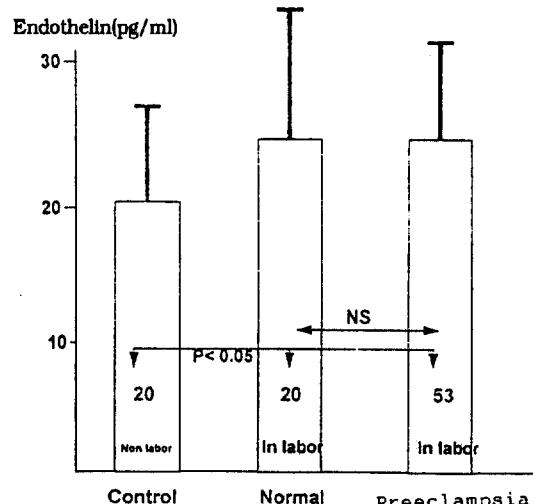


Fig. 2. Comparison of normal, preeclampsia and control group.

유발인자로도 보고되고 있다(Satto et al., 1990 ; Tomita et al., 1989 ; Yasuda et al., 1990). 또한 불만기 전에서의 endothelin의 역할 및 대사과정에 대한 연구들이 시행되었고, 양막에서 만들어진 endothelin-1은 자궁근육세포내 Ca⁺⁺의 급격한 증가를 초래하는 uterotonin의 한가지이며, 양막 및 평활육모막의 세포영 양막에 존재하는 enkephalinase라는 효소에 의해 분해된다는 것도 알려졌다(Casey et al., 1992). 따라서 태아, 양수, 양막, 융모막, 태반, 탈락막 및 자궁근육에서 endothelin의 역할 및 대사에 집중적인 관심하에 연구들이 시도되고 있다. Endothelin은 혈관 평활근에 직접작용하며, EDRF에 비해 작용기간이 길며, 전신혈압 및 국소혈액순환에 관여하고 endothelin 합성의 부조화는 고혈압 및 병적혈관 경련의 병인으로 작용하는 것으로 밝혀졌다(Kamoi et al., 1990 ; Nochy et al., 1989 ; Redman et al., 1978).

임신중 고혈압성 질환에서 endothelin 및 EDRF에 대한 연구도 시도되고 있으나, 정확한 원인인자로서의 역할은 규명되지 않고 있으며, 합성, 작용부위, 확실한 반대작용 등은 임신중 고혈압성 질환의 원인인자로서, 또는 치료제로서의 가능성성이 집중연구 되리라 생각된다.

자간전증군에서 정상 임산부군보다 높은 endothelin치를 나타낸다는 연구와는 달리(Yasuda et al., 1990 ; Kamoi et al., 1990), 본 연구에서는 통계적으

로 유의한 증가의 차이를 보여주지 않았다. 이는 항 경련제인 MgSO₄를 사용한 군이 사용치 않은 군에 비해 낮은 혈중 endothelin를 나타내는 연구 결과를 (Mastrogiannis, 1991) 통해 볼 때, 본 연구에 경련을 방지하기 위한 MgSO₄를 사용한 결과에 기인한 것으로 유추된다. 그러나 아직까지 자간전증에서 endothelin에 대한 연구는 다양하고 심도있게 이루어지지 않았기에 다른 인자가 작용하는지 또는 정상임신과 자간전증 사이에 endothelin의 차이가 없는지는 명확히 설명 할 수 없다. 향후 분만진통유무, MgSO₄의 사용유무, 분만진통과 MgSO₄의 사용 시기와의 관계, 분만후의 endothelin치에 대한 연구가 필요하리라 생각되고, 분만기전에서 endothelin의 역할이 규명되면 endothelin의 자간전증에서의 병태 생리학적인 인과관계 해석에 도움이 되리라 생각된다.

V. 결 론

1993년 1월 1일부터 1995년 6월 30일까지 계명대학교 의과대학 산부인과학교실에 분만 및 검사를 위해 입원한 임신부 중 자간전증으로 진단되어 유도분만을 시행한 53예, 동일한 임신주수의 산과적 합병증이 없는 정상임신 20세, 내과적, 산과적 합병증이 없는 동일한 연령의 비임신 여성 20예에서 검사를 시행하였다.

자간증 임산부의 입원시 경련 방지를 위해 MgSO₄를 사용하였으며, 유도분만중 분만진행 1기에서 검사 혈을 채취하였고, 정상임산부에서도 분만 1기에 검사 혈을 채취하여 본 연구에 이용하였다. 정상임부군의 혈장 endothelin치(24.09 ± 9.20 pg/ml)와 자간전증군의 혈장 endothelin치(24.14 ± 5.57 pg/ml) 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 비임신 대조군(20.03 ± 6.62 pg/ml)은 정상임신부나 자간전증에 비해 모두 유의하게 낮은 endothelin치를 나타내었다.

자간전증군에서 정상 임산부군 보다 높은 endothelin치를 나타낸다는 연구와는 달리 본 연구에서는 통계적으로 유의한 증가의 차이를 보여주지 않았는데, 이는 항 경련제인 MgSO₄를 사용한 군이 사용치 않은 군에비해 낮은 혈중 endothelin를 보인다는 연구 결과를 통해 볼 때, 본 연구에서는 경련을 방지하기 위한 MgSO₄를 사용한 결과에 기인한것으로 생각되며, 향후 MgSO₄의 사용유무, 분만진통과 MgSO₄

의 사용시기와의 관계, 분만후의 endothelin치를 비교함으로써 endothelin의 자간전증에서의 병태 생리학적인 역할 규명에 도움이 되리라 사료된다.

-References-

- American college of Obstetricians Gynecologists : Management of Preclampsia Techinal Bulletin 1986 ; 91.
- Anggard E, Galton S, Rae G. The fate of radiolodinated endothelin-1 and endothelin-3 in the rat. J Cardiovasc Pharmacol 1989 ; 13 : s46.
- Casey ML, MacDonald PC. The endothelin-1 enkephalinase system of human fetal membranes and chronic vessels. Abstract presented at 39th annual meeting of society for gynecologic investigation. San Antonio. March, 1992.
- Furchtgott RF. The role of endothelium in the reponse of vascular smooth muscle to drugs. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1984 ; 24 : 175.
- Goetz KL, Wang BC, Madwed JB, Zhu JL, Leadley RJ. Cardiovascular, renal, and endocrine responses to intravenous endothelin in conscious dogs. Am J Physiol 1988 ; 255 : R1064.
- Kamoi K, Sudo N, Ishibashi M, Yamaji T. Plasma endothelin-1 levels in patients with pregnancy-induced hypertension. N Engl J Med 1990 ; 323 : 1486.
- Mastrogiannis DJ. Potential role of endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1991 ; 165 : 1711.
- Nochy D, Birembaut P, Hinglais N. Renal lesions in the hypertensive syndromes of pregnancy ; immunomorphological and ultrastructural studies in 114 cases. Clin Nephrol 1989 ; 13 : 155.
- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1989 ; 327 : 524.
- Prichard JA, MacDonald PC, Grant NF. Williams obstetrics ed 17. Norwalk, Connecticut ; Appleton-Century-Crofts 1985 : 525.
- Rakugi H, Nakamura M, Tabuchi Y, Nagano M, Mikami H, Ogihara T. Endothelin stimulates the release of prostacyclin from rat mesenteric arteries. Biochem Biophys Res Commun 1989 ; 160 : 924.
- Redman CWG, Bonnar J. Plasma urate changes in pre-eclampsia. BMJ 1978 ; 1 : 484.
- Satto Y, Nakao K, Mukoyama M, Imura H. Increased plasma endothelin in patients with essential hypertension. N Engl J Med 1990 ; 322 : 205.

-진통증 정상 만삭임신부와 자간전증 임신부에서 혈장 Endothelin치의 비교-

- Shiba R, Yanagisawa M, Miyauchi T. Elimination of intravenously injected endothelin-1 from the circulation of the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989 ; 13 : s98.
- Thlemermann C, Libury PS, Thomas GR, Vane JR. Endothelin-1 releases prostacyclin and inhibits ex vivo platelet aggregation in the anesthetized rabbit. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989 ; 13 : s138.
- Tomita K, Ujije K, Nakamishi T. Plasma endothelin levels in patients with acute renal failure. *N Eng J Med* 1989 ; 321 : 1127.
- Walsh SW. Preeclampsia : an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 152 : 335.
- Yasuda M, Kohno M, Tahara A. Circulating immunoreactive endothelin in ischemic heart disease. *Am heart J* 1990 ; 119 : 801.
- Zemel MB, Zemel PC, Berry S. Altered platelet calcium metabolism as a nearly predictor of increased peripheral vascular resistance and preeclampsia in urban black women. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 434.