

# 고혈압성 심비대와 이완 기능의 평가에 있어서의 collagen turnover index의 임상적 유용성

연세대학교 의과대학 내과학교실1, 연세 의료원 심혈관 병원 심장내과2  
 윤세정<sup>1,2</sup> · 하종원<sup>1,2</sup> · 이세화<sup>2</sup> · 조덕규<sup>1,2</sup> · 최성훈<sup>1,2</sup>  
 서혜선<sup>1,2</sup> · 황혜진<sup>1,2</sup> · 최의영<sup>1,2</sup> · 정남식<sup>1,2</sup>

## Fibrillar collagen turnover index - The clinical importance in the assessment of ventricular hypertrophy and diastolic function in hypertensive patients

Se-Jung Yoon, M.D.<sup>1,2</sup>, Jong-Won Ha, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>, Se-Hwa Lee, R.N.<sup>2</sup>,  
 Deok-Kyu Cho, M.D.<sup>1,2</sup>, Seonghoon Choi, M.D.<sup>1,2</sup>, Hye-Sun Seo, M.D.<sup>1,2</sup>,  
 Hye Jin Hwang, M.D.<sup>1,2</sup>, Eui-Young Choi, M.D.<sup>1,2</sup>, Namsik Chung, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine<sup>1</sup>,

Division of Cardiology, Yonsei Cardiovascular Hospital, Yonsei University College of Medicine<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Background** : Myocardial fibrosis is an important pathologic process in hypertensive heart disease and confers increased risk of heart failure. Recent studies have demonstrated the usefulness of biochemical markers of collagen turnover as markers of myocardial fibrosis. In this study, we assessed the correlation of fibrillar collagen turnover index (the ratio of synthesis to degradation) - the ratio of N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP) to C-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) - with left ventricular hypertrophy (LVH) and parameters of diastolic function in patients with hypertension. **Methods** : Sixty eight patients (male 44%, mean age 58±10) with non diabetic hypertension were enrolled. Comprehensive transthoracic echocardiography was performed and serum concentration of PINP, ICTP were measured by specific radioimmunoassay. The patients were divided into two groups (LVH and non-LVH) according to LVMI (left ventricular mass index) and LVH group was defined as male > 115 g/m<sup>2</sup>, female > 95 g/m<sup>2</sup>. **Results** : Mitral annular early diastolic velocity (E') was lower significantly (4.8±1.0 vs 6.2±2.0 cm/sec, p < 0.001) and E/E' was higher in LVH group (13.3±3.5 vs 11.1±3.6, p=0.016). Although the ratio of PINP/ICTP was significantly higher in LVH group (10.7±9.5 vs 6.5±5.2, p=0.030), PINP or ICTP was not significantly different between the groups. PINP/ICTP was significantly correlated with LVMI (r=0.26, p=0.043). Both E', E/E' and LA volume index were not correlated with PINP/ICTP (E': r=-0.24, p=0.06, E/E' : r=0.21, p=0.097, LA Vol index : r=0.10, p=0.427). **Conclusion** : Although LVH was associated with higher type I collagen synthesis to degradation ratio in patients with hypertension, collagen turnover index did not show significant correlation with the index of diastolic dysfunction. (**Korean Hypertension J 2007;13(4):32-40**)

**Key Words** : hypertrophy, collagen, N-terminal propeptide of type I procollagen, C-terminal telopeptide of type I collagen, hypertension

Correspondence to: Jong-Won Ha, MD, PhD  
 Cardiology Division, Yonsei Cardiovascular Center, Yonsei University  
 College of Medicine, SeodaemunGu 120-752, Seoul, South Korea  
 Tel : +82-2-2228-8448, Fax : +82-2-2227-7943  
 E-mail : wha@yumc.yonsei.ac.kr

\* 본 연구는 2004년도 대한고혈압학회 연구비 지원으로 이루어 졌음.

### 서론

고혈압은 심부전의 가장 중요한 원인으로 알려져 있다. 과거에는 심부전의 증상이나 징후를 설명하는데 있어 수

축 기능의 이상 여부에 초점을 두어 왔다. 그러나 최근 여러 연구에 의하면 심부전으로 진단된 환자의 약 50% 정도가 수축기 기능이 정상임이 알려져 있으며 이와 같은 사실은 이완 기능의 장애가 심부전의 중요한 원인임을 시사하는 소견이라 하겠으며<sup>1-8)</sup> 이러한 이완 기능 장애로 인한 심부전은 연령이 증가함에 따라 빈도가 증가한다. 고혈압의 경우, 이완 기능의 부전을 동반한 심기능 장애가 대부분을 차지하고 있으므로 이의 정확한 진단이 이완기능 장애에 의한 심부전의 치료에서 중요한 부분을 차지한다.<sup>9)</sup>

고혈압으로 인해 심장에 오는 구조적 변화로는 좌심실의 비대(left ventricular hypertrophy)가 잘 알려져 있다. 그러나 최근 연구에 의하면 좌심실의 비대와 더불어 좌심실의 중요한 구조적 변화로 심근의 섬유화(myocardial fibrosis)가 중요함이 밝혀졌다.<sup>10)</sup> 심근 섬유화는 고혈압성 심질환의 가장 중요한 병태 생리적 변화로 생각되고 있으며 여러 연구에서 고혈압 환자에서 정상인에 비해 심근의 섬유화가 증가되어 있음이 보고되었다.<sup>11-14)</sup> 심근의 섬유화는 좌심실의 순응도(compliance) 및 확장능(distensibility)을 감소시켜 좌심실 이완 기능의 이상을 초래한다. 따라서 고혈압 환자에서 심근의 섬유화 정도를 평가하는 것은 임상적으로 중요한 의미가 있다. 그러나 심근의 섬유화 평가는 침습적인 심근 생검을 통해 심근 조직을 얻음으로써 측정할 수 밖에 없다는 단점이 있다. 최근 여러 연구에 의하면 혈청에서의 procollagen type I C-terminal peptide (PIP)와 procollagen type III amino terminal peptide (PIIIP), 그리고 collagen type I pyridinoline cross-linked C-terminal telopeptide (ICTP)의 농도가 collagen type I과 III의 합성과 분해의 지표로 이용될 수 있음이 보고되었고 고혈압 환자에서 정상인에 비해 PIP의 혈중 농도가 유의하게 증가되어 있으며 또한 혈중 PIP의 농도가 심근의 섬유화 정도와 유의한 상관관계를 보인다는 사실이 알려져 이를 이용하여 고혈압성 심질환 환자에서 비관혈적으로 심근의 섬유화 정도를 평가할 수 있게 되었다.<sup>14,15)</sup>

이러한 심근의 섬유화 정도와 심실 이완 기능의 악화의 상관관계는 임상적으로 중요하게 연관되어 있을 것으로 생각되나 이완 기능과 PINP, ICTP 및 PINP/ICTP ratio 등에 관해서는 아직 연구가 없는 실정이다. 본 연구에서는 고혈압 환자에서 좌심실 섬유화 정도를 예측하는 유용한 지표인 collagen turnover index와 심비대, 그리고 이완기 심기능 이상 정도가 고혈압 환자에서 어떠한 연관성이 있는지를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

기존에 고혈압으로 진단을 받고 항고혈압제제를 투여중인 고혈압 환자 68명을 대상으로 했다. 간질환이나 신질환이 있는 경우, 판막질환이 있거나 중증의 관동맥 질환, 중증의 부정맥인 경우 및 좌심실 구혈율이 40% 이하인 경우, 그리고 당뇨 및 비후성 심근병의 경우는 연구대상에서 제외하였다. 또한 심비대의 유무에 따라 두 군으로 분류하였고 심비대의 정의는 LVMI (left ventricular mass index)가 각각 115 g/m<sup>2</sup>(남자), 95 g/m<sup>2</sup>(여자)보다 큰 경우로 하였으며 LVMI는 Penn' s formula를 이용하여

$$LVMI = \{1.04 [(확장기말 좌심실 직경 + 심실 중격 두께 + 심실 후벽 두께)^3 - 확장기말 좌심실 직경^3] - 13.6\} / \text{체표면적}$$

으로 계산하였다.<sup>16)</sup>

### 2. 혈중 collagen marker 측정

혈청 샘플은 공복 상태에서 심초음파 검사 시작 전에 채혈하였다. 채혈한 샘플은 샘플 직후 -60도에서 보관했다. 혈중 PINP의 측정은 상용되고 있는 antisera를 이용한 rapid equilibrium radioimmunoassay로, collagen 합성과 분해의 지표인 procollagen type I N-terminal peptide (PINP), procollagen type III amino terminal peptide (PIIINP)와 collagen type I pyridinoline cross-linked C-terminal telopeptide (ICTP)의 농도를 측정했다(Farmos Diagnostica, Turku, Finland). 이 방법의 정확도는 interassay 및 intraassay variation이 10% 이내로 보고되어 있다.<sup>17,18)</sup>

### 3. 이면성 및 간헐파 도플러 심초음파 검사

이면성 및 도플러 초음파 검사는 도플러 기능을 가진 탐촉자를 장착한 상용 심초음파 기기를 이용했다. 기본 측정으로 좌심실의 이완기말 내경, 수축기말 내경, 심벽두께, 좌심실 구혈율(ejection fraction) 및 좌심방(left atrium, LA)의 용적 등을 측정하였다. 간헐파 도플러 심초음파 검사는 심첨 4방도(apical 4 chamber view)에서 2.5MHz의 간헐파 도플러로 sample volume을 승모판막의 원위부에 위치한 후 이완기 승모판 혈류를 측정하며 관찰된 승모판 혈류에서 E(early diastolic filling)과의 최고 속도(peak

velocity), A (velocity at the time of atrial contraction) 파의 최고 속도, E/A 비 등을 측정하였다. 승모판륜(mitral annulus)의 속도를 측정하기 위해 tissue Doppler echocardiography를 이용했다. 심첨 4방도에서 sample volume을 1-2 mm로 최소화한 후 심실 중격부위의 승모판륜에 위치시키고 간헐파 도플러 심초음파로 승모판륜의 속도를 측정 기록하여 E' (peak velocity of early diastolic filling at mitral annulus)와 A' (peak velocity of atrial contraction in mitral annulus) 및 E/E' 을 구하였다.

## 결 과

고혈압으로 내원하여 치료받고 있는 환자 중 총 68명을 대상으로 했으며 연구 대상 중 비 심비대군은 39명(남자 ; 48.7 %, 평균 연령 ; 57.7세)이었으며 심비대군은 29명(남자 ; 41.4 %, 평균 연령 ; 58.8세)이었다.

임상적, 혈청학적 특징은 (Table 1)에 나타냈으며 양 군

간에 수축기 혈압을 제외하고 유의한 차이는 없었다. (Table 2)에서 보듯이 심초음파 지표 중에서 좌심방 용적(LA volume, LA volume index)은 심비대가 있는 군에서 유의하게 컸으며(non-LVH vs LVH ; LA volume :  $33.8 \pm 9.9$  vs  $39.9 \pm 11.3$  ml,  $p=0.001$ , LA volume index :  $19.7 \pm 6.2$  vs  $23.5 \pm 6.9$  ml/m<sup>2</sup>,  $p=0.001$ ), E' velocity와 E/E' 비는 각각 두 군에서 유의한 차이를 보였다(non-LVH vs LVH ; E' velocity :  $6.2 \pm 2.0$  vs  $4.8 \pm 1.0$  m/sec,  $p<0.001$ , E/E' :  $11.1 \pm 3.6$  vs  $13.3 \pm 3.5$ ,  $p=0.016$ ). Type I collagen의 전구체인 PINP와 Type III collagen의 전구체인 PIIINP, Type I collagen의 분해산물인 ICTP의 혈청 수치는 두 군에서 유의한 차이는 없었으나 두 수치의 비율인 PINP/ICTP는 LVH군에서 유의하게 높았고( $6.5 \pm 5.2$  vs  $10.7 \pm 9.5$ ,  $p=0.030$ )(Fig. 1), PINP/ICTP와 LVMI 사이에는 유의한 양의 상관 관계를 보였다( $r=0.26$ ,  $p=0.043$ )(Fig. 2). 그러나 두 군의 분류에서 유

**Table 1.** Baseline demographic and metabolic characteristics of non-LVH and LVH group in hypertensive patients

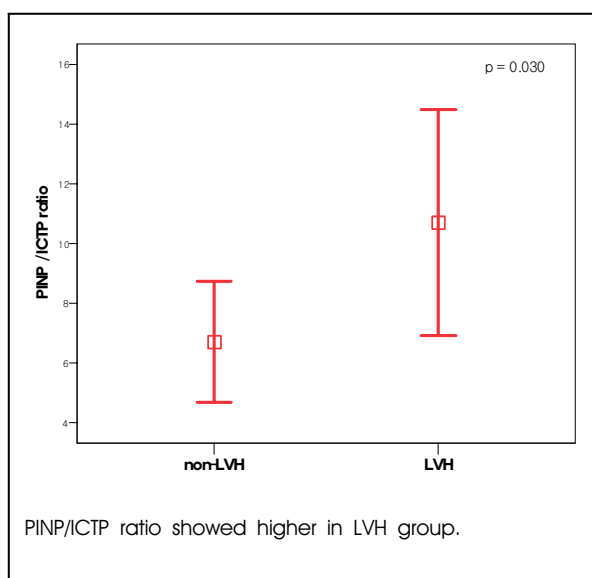
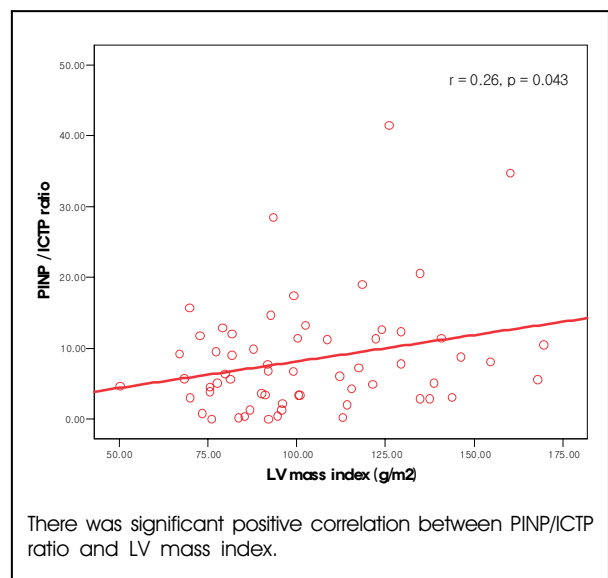
	Non-LVH (n=39)	LVH (n=29)	p-value
Age (years)	57.7±10.5	58.8±9.3	0.665
Male (n/%)	19 / 48.7	12 / 41.4	0.626
BSA (m <sup>2</sup> )	1.7±48.7	1.7±0.1	0.774
Systolic BP (mmHg)	131.1±14.4	137.3±19.5	0.016
Diastolic BP (mmHg)	84.2±11.0	83.1±10.4	0.538
Fasting glucose (mg/dl)	97.5±12.0	96.8±19.3	0.864
BUN (mg/dl)	17.0±14.7	15.9±5.2	0.696
Creatinine (mg/dl)	0.9±0.2	0.9±0.2	0.454
T. Chol (mg/dl)	191.7±0.2	187.0±35.6	0.558
TG (mg/dl)	156.0±80.1	146.0±63.5	0.600
HDL (mg/dl)	49.3±12.1	53.1±12.1	0.282
LDL (mg/dl)	110.8±29.0	108.7±28.0	0.775
ACEI (n/%)	21 / 53.9	13 / 44.8	0.450
ARB (n/%)	16 / 41.0	13 / 44.8	0.648
Calcium channel blocker (n/%)	29 / 74.4	19 / 65.5	0.112
Beta blocker (n/%)	11 / 28.2	10 / 34.5	0.097
Diuretics (n/%)	14 / 35.9	9 / 31.0	0.342
Alpha blocker (n/%)	4 / 10.3	5 / 17.2	0.692
HMG Co reductase inhibitor (n/%)	22 / 56.4	10 / 34.5	0.236

There was no significant difference between two groups except systolic pressure. ACEI means Angiotension converting enzyme inhibitor, ARB means Angiotension receptor blocker. BSA means body surface area and T. Chol, TG, HDL and LDL mean Total cholesterol, Triglyceride, High density lipoprotein and Low density lipoprotein. Values in table are Mean±SD or N / %.

**Table 2.** Echocardiographic characteristics and serologic collagen markers in non-LVH and LVH group in hypertensive patients

	Non-LVH (n=39)	LVH (n=29)	p-value
LVEDD (mm)	48.2±4.5	50.1±3.7	0.848
LVESD (mm)	31.6±3.7	32.5±3.2	0.839
IVS Thickness (mm)	9.0±1.6	11.3±2.1	0.001
PW Thickness (mm)	8.9±1.5	11.4±2.1	0.299
LV mass (g)	147.4±34.0	216.8±40.6	0.013
LV mass index (g/m <sup>2</sup> )	85.3±14.5	127.1±21.4	0.001
EF (%)	66.6±4.6	67.6±6.7	0.153
Left atrial volume (ml)	33.8±9.9	39.9±11.3	0.001
Left atrial volume index (ml/m <sup>2</sup> )	19.7±6.2	23.5±6.9	0.001
E velocity (cm/sec)	63.4±13.4	62.1±15.0	0.157
A velocity (cm/sec)	65.4±15.8	73.6±18.0	0.675
E/A ratio	1.2±0.3	0.9±0.3	0.055
DT (msec)	210.6±52.2	218.8±51.3	0.520
E' velocity (cm/sec)	6.2±2.0	4.8±1.0	0.001
A' velocity (cm/sec)	7.7±1.6	7.3±1.3	0.231
S' velocity (cm/sec)	6.3±1.1	6.5±1.3	0.773
E/E' ratio	11.1±3.6	13.3±3.5	0.016
PINP (μ g/L)	49.3±37.1	52.3±31.6	0.720
ICTP (μ g/L)	19.5±36.7	9.5±15.1	0.100
PINP/ICTP ratio	6.5±5.2	10.7±9.5	0.030
PIIINP (μ g/L)	15.3±29.0	9.3±9.9	0.309

LA volume, LA volume index, E/E' ratio and PINP/ICTP ratio were higher in LVH group and E' velocity showed lower in LVH group. LVH was defined as LVMI > 115 g/m<sup>2</sup>(male), > 95 g/m<sup>2</sup>(female), LVEDD means left ventricular end diastolic dimension, LVESD means left ventricular end systolic dimension, IVS means interventricular septum, PW means posterior wall, DT means deceleration time. Values in table are Mean±SD.

**Fig. 1.** The ratio of PINP/ICTP in non-LVH and LVH group**Fig. 2.** The correlation between LVMI and PINP/ICTP ratio

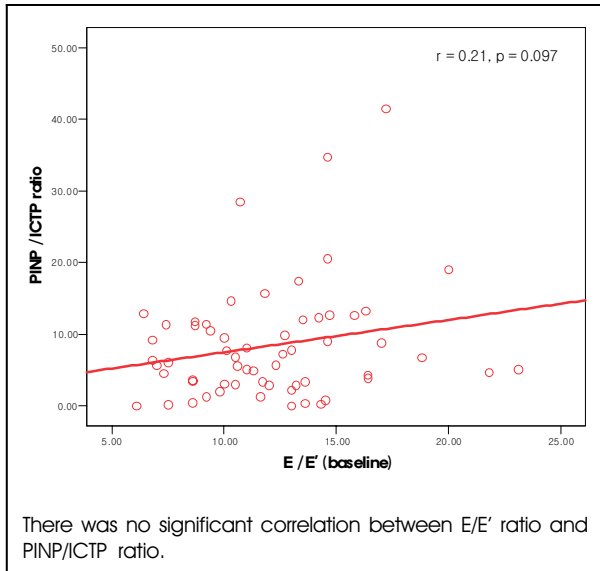


Fig. 3. The correlation between E/E' and PINP/ICTP ratio

의하게 차이가 있었던 E' 및 E/E' ratio, LA Volume index와 PINP/ICTP는 유의한 연관관계를 보이지 않았다 (Fig. 3, Fig. 4).

### 고 찰

심부전은 현재 심혈관계 질병 사망률의 가장 흔한 원인으로 알려져 있을 뿐 아니라 입원 환자에서의 가장 흔한 진단으로 알려져 있다. 심부전의 유병률은 노령화로 인해 점차 증가 추세에 있다. 과거에는 심부전의 증상이나 징후를 설명하는데 있어 수축 기능의 이상 여부에 초점을 두어 왔다. 그러나 심부전으로 내원한 환자에서 이완 기능의 장애가 중요한 역할을 한다는 사실이 점차 알려지고 있다. 그 이유로 심부전으로 진단된 환자의 약 50% 정도가 수축기 기능이 정상임이 알려져 있으며 이와 같은 사실은 이완 기능의 장애가 이와 같은 환자에서 심부전의 중요한 원인임을 시사하는 소견이라 하겠다.<sup>1-8)</sup> 즉, 좌심실의 수축기 기능이 정상임에도 불구하고 폐울혈 등에 의한 심부전 소견이 있는 경우 이완기 심부전(diastolic heart failure)라고 정의할 수 있다. 고혈압은 이와 같은 이완기 심부전의 가장 중요하면서 흔한 원인으로 알려져 있다. 좌심실 이완 기능의 평가를 위해서는 심도자 검사를 이용, 압력-용적의 변화를 측정하여 평가하는 것이 가장 정확한 방법이나 이러한 방법은 실제 임상에서는 널리 용이하게 시행될 수 없는 제한점이 있다. 일반적으로 고혈압 환자의 이완 기능을 평가하기 위해 가장 임상적으로 많이 이용되고 있는

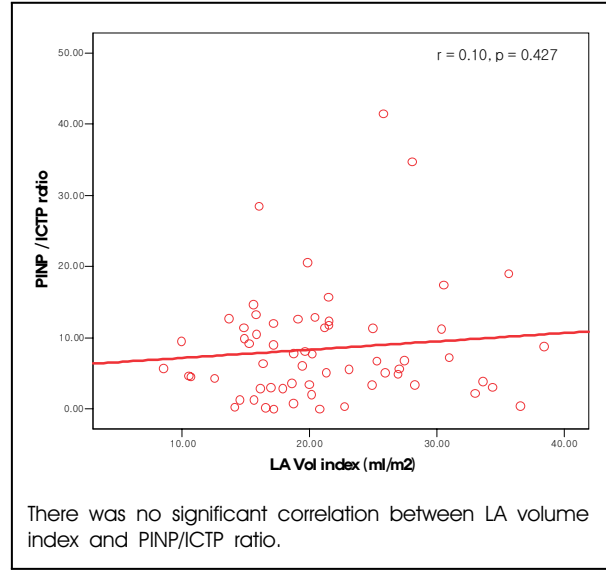


Fig. 4. The correlation between LA Vol index and PINP/ICTP ratio

방법이 바로 심초음파 검사이며 이 중 도플러 초음파를 이용한 이완기 승모판 혈류의 양상의 분석이다.

동물 실험 결과에 의하면 심근 이완이 정상인 경우에는 좌심실 충만압이 증가함에 따라 이에 비례해서 이완초기 승모판류 속도(E')이 증가하는 반면에 심근 이완이 비정상적인 상태에서는 좌심실 충만압의 증가에 무관하게 E'이 변화가 없음을 보고되었다.<sup>19)</sup> 연구에 의하면 이완초기 승모판 혈류 속도(E)와 이완초기 승모판류 속도(E')의 비가 폐동맥 췌기압과 유의한 양의 상관관계가 있으며 특히 E/E'이 15 이상인 경우 폐동맥 췌기압이 증가되어 있음을 비침습적으로 예측할 수 있다고 알려져 임상적으로 이완 기능 부전 환자의 평가에 널리 이용되고 있다.<sup>9,20,21)</sup>

이미 실험적 또는 임상적으로 증명된 바와 같이, 심근 내에서의 콜라겐의 증가는 심근의 경직성을 증가시키고 심장의 기능 부전을 야기한다.<sup>22-25)</sup> 그리고 콜라겐 섬유혈관 주변 축적은 심근내 관상동맥의 이완 기능을 손상시켜 관상동맥 예비능의 감소를 가져오며, 이는 고혈압성 심장에서 자주 볼 수 있다.<sup>26)</sup> 한편으로, 고혈압 환자의 좌심실 내의 전기적 활성도의 변화는 심근의 섬유화의 정도에 관계되는 것으로 보여진 바 있다.<sup>25)</sup>

심근 조직 생검의 현미경적 검사가 심근의 섬유화를 진단하고 측정하는 데 가장 정확한 검사이긴 하지만, 그 시술상의 위험성과 절차의 복잡함을 고려할 때 고혈압 환자에서 심근의 섬유화를 나타내는 비침습적인 검사방법의 발달은 매우 유용하고 필요하다. 또한 사람에서 콜라겐의 대부분을 차지하는 type I 합성의 전구체와 분해산물인

PINP/ICTP 비와 LVMI, 그리고 이완 기능 지표( $E'$ ,  $E/E'$  그리고 LA volume index)와의 상관 관계를 보인 다른 연구는 아직 없는 실정이다.

콜라겐은 섬유아세포에서 amino기와 carboxy기를 가진 propeptide를 함유한 procollagen으로 합성된다. Procollagen은 세포외로 분비된 후, 특정 단백 분해 효소에 의해 propeptide가 제거되고 단단한 콜라겐 삼중 나선 구조가 섬유조직을 구성하게 된다.<sup>27)</sup>

procollagen type I N-terminal propeptide (PINP)와 Procollagen type III N-terminal propeptide (PIIINP)는 각각 사람의 몸을 구성하는 콜라겐 중 대부분을 차지하는 type I, III의 전구체로서 콜라겐의 합성 도중 혈중으로 분해되어 나오며 이는 합성되는 type I, III 콜라겐의 양과 비례한다.<sup>28)</sup> 이들은 간에서 제거되며<sup>29,33)</sup> 간기능이 정상인 군에서 type I, III 콜라겐 합성의 유용한 지표이며 특정한 radioimmunoassay로 측정된 높은 혈중 농도일 때 지속적인 조직의 섬유화를 반영하는 것이 여러 연구에서 밝혀졌다.<sup>30-36)</sup>

Type I 콜라겐 섬유의 분해에서 속도를 결정하는 단계는 간질의 collagenase의 촉매작용에 의해 잘라지는 단계이다.<sup>37)</sup> Type I 콜라겐의 분해로부터 생기는 12 kDa의 작은 분자인 ICTP는 면역화학적으로 혈중에서 온전하게 발견되며 분해되는 type I 콜라겐의 분자와 1:1의 비로서 생성된다.<sup>38)</sup> ICTP는 사구체를 통해서 제거되며<sup>41)</sup> 최근의 연구에서 혈중 ICTP는 정상적인 신장 기능을 가진 군에서 Type I 콜라겐의 분해정도와 비례하는 것이 증명되었다.<sup>38-40)</sup>

본 연구에서, 혈중의 PINP, PIIINP 그리고 ICTP는 좌심실 비대가 있는 군과 없는 군 사이에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 “type I 콜라겐 turnover 지표”라 할 수 있는 PINP/ICTP의 비는 좌심실 비대 군에서 의미 있게 높았고( $6.5 \pm 5.2$  vs  $10.7 \pm 9.5$ ,  $p=0.030$ ), LVMI와는 유의한 양의 상관관계가 있었다( $r=0.26$ ,  $p=0.043$ ). PINP/ICTP의 비와  $E'$ ,  $E/E'$  그리고 LA volume index의 사이에는 통계학적으로 유의성은 없었다. 결과에서 좌심실 비대가 있는 군에서 수축기 혈압이 의미 있게 높은 것을 볼 수 있는데, 높은 수축기 혈압 자체가 PINP/ICTP의 비에 영향을 주었다기보다는 좌심실 비대를 조장하여 turnover 지표에 영향을 준 것으로 생각할 수 있다.

그러므로 기존의 여러 연구에서도 밝힌 바와 같이, 고혈압 환자에서 LVH와의 밀접한 상관관계는 확인할 수 있었으나 처음에 예상했던 이완기 심기능과의 높은 연관성

은 본 연구 그룹에서는 증명할 수 없었고, 단지 통계적으로 의미가 없는 약한 상관관계만을 보였다. 이는 PINP/ICTP ratio만으로 전적으로 고혈압 환자에서의 이완 기능을 예측하는 것은 아직 제한이 있다는 결론에 이른다. 현재 이완기능과의 상관관계를 다른 연구들을 보면, 임<sup>41)</sup> 등에 의한 연구에서 당뇨 환자군에서의 PIP와 A-Ar (the difference in the duration between transmitral forward (A) and pulmonary venous retrograde (Ar) waves)와의 의미있는 상관관계를 보여주고 있으나, 본 연구에서는 당뇨가 심근에 미치는 영향을 배제하기 위해 당뇨 환자를 배제하였으며 연구상의 지표가 서로 다르다. 물론 본 연구의  $E'$ ,  $E/E'$ , LA volume index 등이 이완 기능을 좀 더 정확하게 평가할 수 있겠으나 심비대에 따른 섬유화 지표와의 연관성이 없는 결과가 나온 것은 본 고혈압 환자 군에서 PINP/ICTP로 대표되는 섬유화 정도가 이완 기능에 영향을 크게 미치지 못할 수 있다는 결론에 도달할 수 있겠다. 또한 Kawasaki D<sup>42)</sup> 등에 의하면 Type 2 당뇨 환자를 대상으로 LV stiffness에 대한 ARB의 치료 효과를 보기 위해 치료 전후 E velocity 및 E/A ratio의 증가와 PINP/ICTP ratio의 감소를 보이고 있으며 PINP 또는 ICTP의 절대값이 아닌 PINP/ICTP ratio에 대해서 유의한 차이가 있었다는 점이 본 연구와 일치하는 점이다. 단지 이완기능 장애에 따라 두 군으로 나누어 PIP수치의 의미있는 차이를 보여주고 있는 연구도 있었으나( $177.3 \pm 52.25$  vs.  $138.8 \pm 38.0 \mu g/L$ ,  $p < .001$ )<sup>43)</sup>, 실제로 본 연구에서 다루고자 했던 상관관계에 대한 내용은 아닌 차이가 있다.

결국 유일하게 심근에서만 만들어지는 것이 아니라 타 장기에서도 생성되며 동시에 그 혈중 수치가 당시의 간기능에 의해 영향을 받는 PINP, ICTP, PIIINP 등의 절대적인 혈중 수치보다 합성과 분해의 비율로 나타나는 “type I 콜라겐 turnover 지표”는 LVMI 유무를 예측할 수 있는 신뢰성 있는 검사이며, 본 연구의 환자군에서 현재 가장 흔히 사용하고 있는 이완기능 평가의 지표인  $E'$ ,  $E/E'$  그리고 LA volume index와 PINP/ICTP ratio와의 유의한 상관 관계는 없다는 결론에 이르고 있다.

기타 혈중 PIIINP의 농도가 증가할 수 있는 상태로는 간질환, 폐섬유증, 류마치스성 관절염, 광범위한 상처, 급성 심근경색, 골전이 또는 기타 대사성 골질환 등이 있으며 PINP가 증가하는 경우에는 간경변, 대사성 골질환 등이 있다.<sup>44)</sup> 혈중의 procollagen이 심장 이외의 장기와도 연관된 것은 확실하다. 그러나 최근의 연구에 의하면

PICP의 경우 관상정맥동과 팔정맥에서 채혈하여 비교한 결과 정상 혈압인 경우는 차이가 없었으나 고혈압 환자군의 경우 관상정맥동에서 채혈한 수치가 말초에서 채혈한 것보다 의미있게 높은 것을 보여준다. 그리고 말초에서 채혈한 PICP는 관상정맥동에서 채혈한 것과 유의하게 비례하였다. 또한 흥미롭게도, 고혈압 환자에서 특정 항체로 면역조직학적 염색을 했을 때 심근내 콜라겐의 양과 관상정맥동, 그리고 말초의 PICP 수치가 비례해서 증가하는 것을 보여준다. 결론적으로 고혈압 환자에서 말초의 PICP 수치는 대부분 심장에서 기원하며 심근의 type I 콜라겐 양을 나타내는 신뢰성 있는 검사임을 보이고 있다.<sup>45)</sup>

본 연구의 결론에서 심근내 콜라겐의 역시 많은 부분에 해당되는 type III 콜라겐의 전구체인 PIIINP의 경우 심비대의 유무에 따라 차이를 보이지 않았으며, 이는 PIIINP가 콜라겐으로 생성되는 동안 완전히 1:1의 비로 나뉘지 않으며 결국 심근내 콜라겐 섬유로 남는다는 연구 결과를 참고로 해석하였다.<sup>46)</sup>

이 연구에는 표본의 크기가 작다는 한계가 있으며 이는 고혈압 환자 중에서 LVMI 및 이완 기능에 영향을 줄 수 있을 것으로 예상되는 당뇨와 비후성 심근병증 등을 제외함으로써 더욱 크기의 축소가 온 것으로 생각된다. 또한 대부분의 환자들이 항고혈압제를 사용하고 있었으나 이것이 섬유화의 정도에 준 영향을 고려하지 않은 점 등도 이에 속한다. 특히 조직학적으로 심근의 섬유화를 확인하지 못했던 점 등도 한계에 속한다고 하겠다.

결론적으로, 본 연구에서 비침습적인 검사방법인 혈중 콜라겐 turnover 지표는 좌심실 심비대 환자에서 유의한 상관 관계가 있음을 보여주고 있으나 심장의 이완 기능과 유의한 연관관계를 나타내지는 않고 있으며 앞으로 더 많은 수의 환자에서 약물학적 영향에 따른 콜라겐 turnover 지표의 차이나 추적 관찰 등 임상적 유용성에 대한 연구가 필요하다.

## 요 약

### 배경 및 목적 :

고혈압은 심부전의 가장 중요한 원인이며 이로 인한 심부전의 많은 원인의 하나로서 심장의 이완기 장애가 알려져 있다. 최근 심근내에서의 콜라겐의 증가는 심근의 경직성을 증가시키고 심장의 기능 부전을 야기하는 것으로 보고되어 있으나 이러한 콜라겐의 합성, 분해와 Left ventricular mass index (LVMI) 및 이완기 장애의 지표

들과의 상관관계에 대한 연구는 아직 없는 상태이다. 이에 본 연구에서는 고혈압 환자에서 좌심실 섬유화 정도를 예측하는 유용한 지표인 collagen turnover index와 심비대, 그리고 이완기 심기능 이상 정도가 고혈압 환자에서 어떠한 연관성이 있는지를 알아보려고 하였다.

### 방법 :

연구 대상자는 기존에 고혈압으로 진단을 받고 항고혈압제제를 투여중인 고혈압 환자 68명을 대상으로 했으며 간질환이나 신질환이 있는 경우, 판막질환이 있거나 중증의 관동맥 질환, 중증의 부정맥인 경우 및 좌심실 구혈율이 40%이하인 경우, 그리고 당뇨 및 비후성 심근병의 경우는 연구대상에서 제외하였다. 환자는 LVMI에 따라서 두 군으로 나누었으며 심비대군은 다음과 같이 정의하였다 ; 남자 > 115 g/m<sup>2</sup>, 여자 > 95 g/m<sup>2</sup>. 또한 이 환자군에서 혈중 collagen 합성과 분해의 지표인 procollagen type I N-terminal peptide (PINP), procollagen type III amino terminal peptide (PIIINP)와 collagen type I pyridinoline cross-linked C-terminal telopeptide (ICTP)의 농도를 측정하고 이면성 및 도플러 심초음파 검사를 시행하였다.

### 결과 :

E' 은 심비대군에서 유의하게 낮았으며(4.8±1.0 vs 6.2±2.0 cm/sec, p<0.001) Left atrial volume index와 E/E' 은 심비대군에서 유의하게 높았다(LA vol index ; 23.5±6.9 vs 19.7±6.2 ml/m<sup>2</sup>, p=0.001, E/E' ; 13.3±3.5 vs 11.17±3.6, p=0.016). PINP/ICTP의 비는 심비대군에서 유의하게 높았고(10.7±9.5 vs 6.5±5.2, p=0.030) 콜라겐의 합성과 분해의 비의 지표인(PINP/ICTP)는 LVMI와 유의하게 연관 관계를 보였다(r=0.26, p=0.043). 그 외에 E' 과 E/E' , LA volume index 는 PINP/ICTP와 유의한 상관 관계를 보이지 않았다(E' : r=-0.24, p=0.06, E/E' : r=0.21, p=0.097, LA vol index : r=0.10, p=0.427).

### 결론 :

고혈압 환자에서 좌심실의 섬유화를 나타내는 콜라겐의 합성과 분해의 비와 좌심실 비대와는 유의한 상관 관계를 보이거나 이완 기능을 나타내는 심초음파 지표와는 유의한 상관 관계를 관찰할 수 없었다.

## REFERENCES

1. Packer M. Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 1990;81:Suppl III:78-86.

2. Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK. Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol* 1976;38:645-53.
3. Grossman W, McLaurin L. Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Intern Med* 1976;84:316-26.
4. Grossman W, Barry WH. Diastolic pressure-volume relations in the diseased heart. *Fed Proc* 1980;39:148-55.
5. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss C, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
6. Mosterd A, Hoes AW, Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447-55.
7. Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkila J, Tilvis R. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Aging Study. *J Intern Med* 1997;241:387-94.
8. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-89.
9. 하중원. 심부전에서 이완기능의 중요성. 대한 내과 학회지 2003;65:631-37.
10. Diez J, Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R. Clinical aspects of hypertensive myocardial fibrosis. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:328-35.
11. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, et al.: Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: Endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:657-64.
12. Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M, Strauer BE. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000;36:220-25.
13. Brilla CG, Funck RC, Rupp H: Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;102:1388-93.
14. Querejeta R, Varo N, Lopez B, Larman M, Artinano E, Etayo JC, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;101:1729-35.
15. Lopez B, Gonzalez A, Varo N, Laviades C, Querejeta R, Diez J. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2001;38:1222-26.
16. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
17. Poulsen SH, Andersen NH, Heickendorff L, Mogensen CE. Relation between plasma amino-terminal propeptide of procollagen type III and left ventricular longitudinal strain in essential hypertension. *Heart* 2005;91:624-29.
18. Ruiz-Ruiz FJ, Ruiz-Laiglesia FJ, Samperiz-Legarre P, Lasierra-Diaz P, Flamarique-Pascual A, Morales-Rull JL, et al. Propeptide of procollagen type I (PIP) and outcomes in decompensated heart failure. *Eur J Intern Med* 2007;18:129-34.
19. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:278-85.
20. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.
21. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
22. Diez J, Laviades C. Monitoring fibrillar collagen turnover in hypertensive heart disease. *Cardiovascular Research* 1997;35:202-5.
23. Jalil JE, Doering CW, Janicki JS, Pick R, Clark WA, Weber KT. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. *Circ Res* 1989;64:1041-50.
24. Hess OM, Schneider J, Kock R, Bamert C, Grimm J, Krayenbuehl HP. Diastolic function and myocardial structure in patients with myocardial hypertrophy. *Circulation* 1981;63:360-71.
25. McLenachan JM, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. Relationship to coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and myocardial fibrosis. *Am J Hypertens* 1990;3:735-40.
26. Strauer BE. The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:775-83.
27. Nimni ME : Fibrillar collagens: their biosynthesis, molecular structure, and mode of assembly. In Zern MA, Reid LM(eds). *Extracellular Matrix*. New York, press, 1993;121-48.
28. Diez J, Laviades C, Mayor G, Gil MJ, Monreal I. Increased Serum Concentrations of Procollagen Peptides in Essential Hypertension. *Circulation* 1995;91:1450-56.
29. Smedrod B, Melkko J, Risteli L, Risteli J. Circulating C-terminal propeptide of type I procollagen is cleared mainly via a mannose receptor in the liver endothelial cells. *Biochem J* 1990;271:345-50.



30. Schuppan D. Connective tissue polypeptides in serum as parameters to monitor antifibrotic treatment in hepatic fibrogenesis. *J Hepatol* 1991;13 suppl 3:S17-S25.
31. Savolainen ER, Goldberg B, Leo MA, Velez M, Lieber CS. Diagnostic value of serum procollagen peptide measurements in alcoholic liver disease. *Alcoholism : Clin Exp Res* 1984;8:384-89.
32. Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM. Procollagen type I carboxy-terminal extension peptide in serum as marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Miner Res* 1987;2:427-36.
33. Raedsch R, Stiehl A, Sieg A, Walther S, Kommerell B. Biliary excretion of procollagen type III peptide in healthy humans and in patients with alcoholic cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1983;85:1265-70.
34. Trinchet JC, Hartmann DJ, Paterson D. Serum type I collagen and N-terminal peptide of type III procollagen in chronic hepatitis: relationship to liver histology and conventional liver tests. *J Hepatol* 1991;12:139-44.
35. Low RB, Cutroneo KR, Davis GS, Giancola MS. Lavage type III procollagen N-terminal peptides in human pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Lab Invest* 1983;48:755-59.
36. Horslev-Petersen K, Bentsen K, Junker P, Lorenzen I. Serum aminoterminal type III procollagen peptide in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:592-99.
37. Janicki JS: Collagen degradation in the heart. In Austin, TX: RG Landes, Eghbali-Webb M(eds). *Molecular biology of collagen matrix in the heart*. 1995;p.61-76.
38. Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A, Risteli L. Radioimmunoassay for the pyridoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem* 1993;39:635-40.
39. Eriksen EF, Charles P, Melsen F, Mosekilde L, Risteli L, Risteli J. Serum markers of type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: correlation with bone histomorphometry. *J Bone Miner Res* 1993;8:127-32.
40. Autio P, Risteli J, Kiistala U, Risteli L, Karvonen J, Okarinen A. Serum markers of type I collagen synthesis and degradation in skin diseases: altered levels in diseases with systemic manifestations and during systemic glucocorticoid treatment. *Arch Dermatol Res* 1993;285:322-27.
41. 임상현, 윤호중, 김성래, 박철수, 장기욱, 승기배 등. 초기 제2형 당뇨병환자에서 심근 섬유화의 지표인 혈중 Carboxy-Terminal Propeptide of Type I Procollagen(PIP) 과 좌심실 이완기능의 연관성. *Korean Circulation J* 2005;35:500-6.
42. Kawasaki D, Kosugi K, Waki H, Yamamoto K, Tsujino T, Masuyama T. Role of Activated Renin-Angiotensin System in Myocardial Fibrosis and Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Diabetic Patients. *Circ J* 2007; 71:524-9.
43. Demir M, Acarturk E, Inal T, Attila G, Donmez Y, Avkaroquallari M, et al. Procollagen type I carboxy-terminal peptide shows left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Cardiovascular Pathology* 2007;16:69-74.
44. Jimenez-Navarro MF, Gomez-Doblas JJ, Cabrera-Bueno F, Cruz-Ocana E, Rodriguez-Bailon I, Ruiz-Galdon M, et al. Collagen Synthesis and Heart Failure. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:975-78.
45. Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Martinez Ubago JL, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin. Relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 2004; 110:1263-68.
46. Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R, Diez J. The use of collagen-derived serum peptides for the clinical assessment of hypertensive heart disease. *J Hypertens* 2005;23:1445-51.