

동맥경화증의 위험 척도로서 피부표피 Cholesterol 측정의 의의

고려대학교 의과대학 내과학교실

박 정 의

고려대학교 의과대학 임상병리과학교실, 삼일제약*

김 영 기 · 양 민 열*

= Abstract =

The Measurement of Skin Cholesterol as an Index of Risks for Atherosclerosis

Jeong Euy Park, M.D.,

Division of Cardiology, Korea University, Medical School, Seoul, Korea

Young Ki Kim M.D., Min Yeol Yang, MSc*

Division of Clinical Pathology, Korea University, Medical School, Seoul, Korea

*Sam Il Pharmaceutical Company**

Background : The diagnostic methods of atherosclerosis before the development of clinical diseases(such as angina pectoris, myocardial infarction, cerebral infarction or peripheral vascular disease) are rather limited. The Russian doctors made the observations through the autopsy studies that there is a good correlation between the degree of atherosclerosis or the cholesterol content of the aorta and the cholesterol content of the skin.

We tried to investigate whether there is a significant degree of differences in the cholesterol content of the skin between the patients with atherosclerotic disease(disease group), the patients who have not developed the clinical atherosclerotic disease but have risk factors for atherosclerosis (risk group), and the normal control patients(normal group).

Method : The skin cholesterol was extracted from the palm of the hands by the closed contact with the chemicals.

Results : 1) The skin cholesterol was $2.77 \pm 1.08/\mu\text{g}/\text{cm}^2$ in the disease group, $2.47 \pm 1.13/\mu\text{g}/\text{cm}^2$ in the risk group, and $1.84 \pm 0.60/\mu\text{g}/\text{cm}^2$ in the control group. The difference between the disease group and the normal group was significant($P < 0.001$), but the difference between the disease group and the risk group was not significant. 2) When the skin cholesterol of $2.1\mu\text{g}/\text{cm}^2$ was used as a criterion, its sensitivity and specificity to predict either the disease group or the risk group was 66.1% and 70.8%. 3) In addition to the skin cholesterol of $2.1\mu\text{g}/\text{cm}^2$ or more, if we add a criteria of cholesterol $> 220\text{mg}/\text{dl}$, or TC/HDL-C ratio $> 4 : 1$, or Apo B/A ratio > 0.9 , these separated the normal group from either the disease group or risk group much better.

4) There was no significant correlation between the skin cholesterol and blood cholesterol. Also there were not any significant correlations between the skin cholesterol and the LDL cholesterol, TC/HDL-C ratio or Apo B/A ratio.

Conclusion : On the basis of the above mentioned observations made by the Russian doctors and the present data showing significantly higher skin cholesterol level in the disease and risk group compared with normal control group, and little significant correlation between the skin cholesterol and the blood cholesterol level, it is likely that the skin cholesterol can be considered as an independent risk index for the atherosclerotic disease.

Measuring the skin cholesterol by extraction of cholesterol from the palms of the hands may help predicting the presence or the risks of the atherosclerotic diseases.

서 론

동맥 경화증은 관상동맥질환, 뇌졸중, 말초혈관 질환등을 일으키며 가장 중요한 사망원인중의 하나이다. 이 병의 예방과 진단이 무척 중요한 반면 병이 발현되기전에 조기에 동맥경화증을 진단하거나, 그 위험도를 예측하는데는 아직 편리하고 유용하게 이용될 수 있는 검사방법이 제한되어 있다. 고 지혈증, 고혈압, 흡연, 당뇨 여부로 동맥경화의 위험도를 예측하고, 망막의 소동맥을 들여다 보거나, 최근에 와서 초음파검사로 경동맥 내벽의 형태를 관찰하거나, 내벽의 두께를 측정하거나 하는 방법뿐이다^{1,2)}. 침습적 검사방법으로는 앞으로 혈관내 초음파검사를 진단에 이용해 볼 수 있겠다^{3,4)}.

피부에는 신체내에서 발견되는 총콜레스테롤(0.3~0.7g/100g body weight)의 11%를 차지하고 있으며, 연령과 atherogenesis의 진행에서 동맥벽과 매우 유사한 형태학적 변화를 겪는다고 알려져 왔으며 이것을 pararellism이라고 한다. 이러한 연유로 피부는 동맥벽의 mirror로서 생각되고 있다^{5,6)}. 토끼에서 고 콜레스테롤 식사를 주면 각 조직 중에서 대동맥 및 표피의 콜레스테롤 침착이 가장 많고, 저 콜레스테롤 식사로 바꾸어 주면 다른 조직에서는 콜레스테롤이 거의 빠져 나가나, 대동맥 및 표피에서는 콜레스테롤 제거가 현저하게 가장 늦다고 하였다⁷⁾.

최근 러시아 학자들^{5,6)} 및 프랑스 학자들^{8,9)}에 의해서 인체 부검예에서 대동맥혈관 조직의 콜레스테롤과 손바닥의 표피 조직내의 콜레스테롤 사이에 좋은 상관을 보인다는 보고가 있어서, 손바

닥에서 화학용매를 써서 추출한 콜레스테롤 농도를 가지고 간접적으로 대동맥내의 동맥경화증 정도를 예측할 수 있지않나하는 가정을 세워 볼 수 있겠다⁶⁾.

저자들은 관상동맥질환이나 뇌 전색증이 있는 환자, 정상성인 및 동맥경화의 위험요인은 가지고 있으나 병으로 발현은 안된 사람들 세군으로 나누어서 손바닥에서 화학 유기용매를 가지고 추출한 콜레스테롤이 세 군간에 차이가 있는지 보고저 하였다. 만일 이들 군간에 표피 콜레스테롤에 유의한 차이를 밝혀낼 수 있다면 표피 콜레스테롤을 측정함으로써 동맥경화증이 있거나 동맥경화의 위험이 증대되어 있는 사람을 찾는 데 도움을 줄 수 있을 것이다.

대상 및 방법

대상은 급성 심근경색증이나 전형적협심증, 또는 뇌졸중으로 진단된 37예(Disease Group), 동맥경화증의 위험요인을 지니고 있지 않은 정상성인대조군 66예(Normal Group), 동맥경화증의 위험요인을 하나이상 지니고 있으나 병으로 발현되지 않은 위험군 61예(Risk Group), 총 176예를 대상으로 하였다. 동맥경화증의 위험기준으로 콜레스테롤 220mg/dl이상, HDL-콜레스테롤(HDL-C) 35mg/dl 이하, 중성지방 400mg/dl이상, 총콜레스테롤/HDL-C 비가 5이상, Lp'a' 30이상을 이용하였다.

1. 표피 콜레스테롤의 추출

유기용매(alcohol : diethyl diethyl=3 : 1) 2ml을 glass cylinder에 넣고 손바닥의 thenar muscle부위에

대고 3분간 접촉하여 추출한다(Fig. 1).

2. 증 발

glass cylinder에 들어있는 용액(1.5~2.0ml)을 small dry bottle에 옮긴다. 위의 glass cylinder에 1 ml의 organic solvent로 다시 washing하여 같은 bottle에 가한다. water bath(60℃)에서 solvent가 완전히 건조 될 때까지 증발시킨다.

3. Libermann-Buchardt reagent의 제조

20 volume의 acetic anhydride를 glass-stoppered container에 넣고 10℃까지 냉각한다. 1 volume의 concentrated sulfuric acid를 첨가하되 냉장을 유지하며 9분동안 잘 흔들어 섞는다. 10 volume의 glacial acetic acid를 첨가한 후, 상온까지 warming한다.

-주의: 이 시약은 1시간 이내에 사용하여야 한다. 이때 제조된 reagent와 acetic anhydride는 사용량을 제외하고는 항상 4℃ desicator에 보관한다.

4. Reaction

0.5ml의 Libermann-Buchardt reagent를 calibrator, standard sample에 가하여 반응시킨 후, 30~35분 뒤에 620nm에서 흡광도를 측정한다. reaction temperature : 25℃.

통 계

모든 결과치는 평균±표준오차로 나타내었으며, 평균값 사이의 비교는 paired T-test를 사용하여

검정하였고, 두군 사이의 비교를 위해서는 분산분석을 사용하였으며, 두군의 평균값사이의 차이의 유의수준은 $p<0.05$ 로 하였다.

성 적

대상환자에서의 연령, skin cholesterol, 혈중 총 콜레스테롤, HDL-C, 중성지방, 총콜레스테롤/HDL-C비, Atherogenic index(Total Cholesterol-HDL-C/HDL-C), Apolipoprotein A, Apolipoprotein B, Apo B/A비는 Table 1에서 보는바와 같다.

동맥경화환자군은 37명이며 이들의 평균 연령은 54.3 ± 18.2 세이며, 정상성인대조군은 66명이며 이들의 평균 연령은 39.6 ± 11.6 세이고, 위험군은 61명으로 이들의 평균 연령은 53.2 ± 10.3 세이다. 정상성인대조군을 환자군 또는 위험군과 연령을 맞추기 위해 연령이 45세 이상 되는 사람들 20명을 뽑았을 때 이들의 평균 연령은 54.5 ± 8.3 세이다. 정상대조군과 환자군 및, 정상대조군과 위험군 사이의 연령차는 통계적으로 유의하였으나($P<0.001$), 정상대조군중 연령이 45세 이상 된 사람들과 환자군, 또 45세이상의 대조군과 위험군사이에는 연령에 유의한 차이가 없었다.

표피 콜레스테롤은 환자군에서 $2.77 \pm 1.08 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 정상대조군에서 $1.84 \pm 0.60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 환자군에서 유의하게 높았으며($P<0.001$), 위험군에서는 $2.47 \pm 1.13 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 정상대조군에 비해 유의하게 높았다

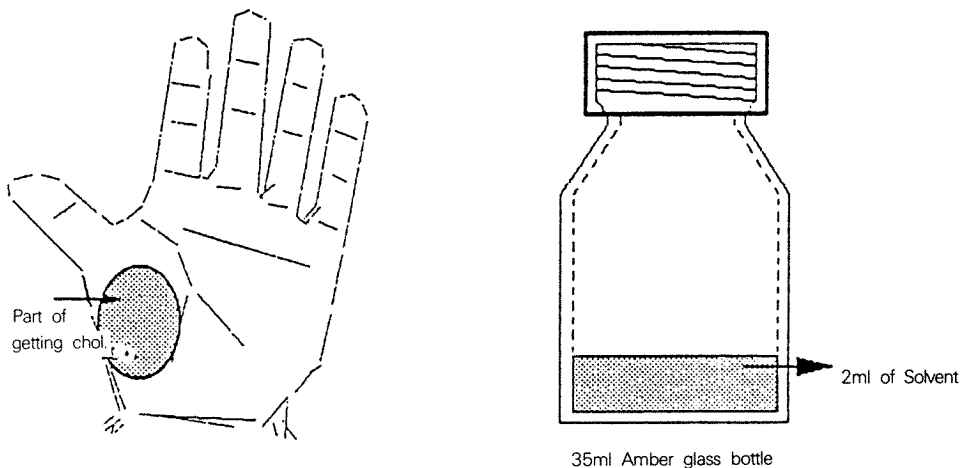


Fig. 1. The site of skin cholesterol extraction of the palm and glass bottle of solvent.

Table 1. The skin cholesterol and other blood lipids in the patients with atherosclerotic disease, risk, group and normal control patients

	No.	Age (Yr)	Skin Chol. ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	AI	Total Chol. (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	TC/HDL-C
Dise. Gr	37	*54.3 ± 18.2	@*2.77 ± 1.08	#2.81 ± 1.10	#190.9 ± 41.7	#43.9 ± 11.4	\$117.0 ± 35.2	#149.6 ± 57.3	4.53 ± 1.23
Risk Gr	61	*53.2 ± 10.3	&*2.47 ± 1.13	*2.98 ± 1.25	&*209.4 ± 34.7	#45.5 ± 1.1	^*126.3 ± 33.9	^*187.9 ± 97.6	^*4.87 ± 1.44
Normal Gr(Total)	66	39.6 ± 11.6	1.84 ± 0.60	2.11 ± 0.77	173.5 ± 27.4	49.6 ± 11.4	99.1 ± 23.5	124.0 ± 48.9	3.66 ± 1.01
Normal Gr(Age>45Yr)	20	54.5 ± 8.3	1.70 ± 0.68	2.36 ± 1.06	182.2 ± 31.9	49.4 ± 13.5	106.6 ± 27.0	130.6 ± 45.5	3.97 ± 1.41

Dise Gr or Risk Gr vs Normal Gr(Total) :
 * : $P<0.001$
 \$: $0.001<P<0.01$
 # : $0.01<P<0.05$

Dise Gr or Risk Gr vs Normal Gr(Age>45 Yr) :
 @ : $P<0.001$
 & : $0.001<P<0.01$
 ^ : $0.01<P<0.05$

Table 2. The skin cholesterol and serum apolipoproteins in the patients with atherosclerotic disease, risk group and the normal control group

	No.	Age (Yr)	Apo A (mg/dl)	Apo B (mg/dl)	Apo B/A
Dise. Gr	24	^*60.3 ± 7.9	133.5 ± 23.0	*113.3 ± 30.6	0.87 ± 0.26
Risk Gr	40	~*51.3 ± 10.3	135.6 ± 30.4	*125.7 ± 28.0	0.96 ± 0.26
Normal Gr (Total)	55	38.3 ± 10.2	130.4 ± 15.3	86.7 ± 23.2	0.67 ± 0.17
Normal Gr (Age>45Yr)	13	53.3 ± 8.5	135.9 ± 18.2	109.0 ± 30.2	0.81 ± 0.22

Dise Gr or Risk Gr vs Normal Gr(Total) :
 * : $P<0.001$
 Dise Gr or Risk Gr vs Normal Gr(Age>45 Yr) :
 ^ : $0.01<P<0.05$
 Risk Gr vs Dise Gr :
 ~ : $P<0.001$

($P<0.001$). 그러나 환자군과 위험군사이에는 표피 콜레스테롤값에 유의한 차이는 없었다. 정상대조군중 연령이 45세이상인 사람군에서 표피 콜레스테롤($1.70\pm 0.68\mu\text{g}/\text{cm}^2$)은 환자군과의 사이에 유의한 차이가 있었으며($P<0.001$), 위험군과의 사이에도 유의한 차이가 있었다($0.005<P<0.01$).

환자군의 혈중 총콜레스테롤은 $190.9\pm 41.7\text{mg}/\text{dl}$ 로 정상대조군의 $173.5\pm 27.4\text{mg}/\text{dl}$ 에 비해 유의하게 높았으며($0.001<P<0.005$), 위험군에서는 $209.4\pm 34.7\text{mg}/\text{dl}$ 로 정상 대조군 및 환자군에 비

하여 유의하게 높았다($P<0.001$). 정상대조군중 45세이상만 비교시에도 위험군과의 사이에 평균값에 유의한 차이가 있었다($0.025<P<0.05$).

HDL-C는 환자군에서 $43.9\pm 11.4\text{mg}/\text{dl}$ 로 정상대조군의 $49.6\pm 11.4\text{mg}/\text{dl}$ 에 비해 유의하게 낮았으며($0.01<P<0.025$), 위험군에서 $45.5\pm 11.1\text{mg}/\text{dl}$ 로 정상 대조군에 비하여 유의하게 낮았다($0.025<P<0.05$). 대조군중 45세 이상인 사람들에서는 $49.4\pm 13.5\text{mg}/\text{dl}$ 로 환자군, 또는 위험군에 비교하여 유의한 차가 없었다.

HDL-C은 환자군에서 $117.0 \pm 35.2 \text{mg/dl}$ 로 정상 대조군의 $99.1 \pm 23.5 \text{mg/dl}$ 에 비해 유의하게 높았으며($P < 0.005$), 위험군은 $126.3 \pm 33.9 \text{mg/dl}$ 로서 역시 대조군에 비하여 유의하게 높았다($P < 0.001$). 대조군중 45세이상의 사람들에서는 $106.6 \pm 27.0 \text{mg/dl}$ 로 위험군과의 사이에서만 유의한 차이가 있었다($0.01 < P < 0.025$).

중성지방은 환자군에서 $149.6 \pm 57.3 \text{mg/dl}$ 로 정상 대조군의 $124.0 \pm 48.9 \text{mg/dl}$ 에 비해 유의하게 높았으며($0.01 < P < 0.025$), 위험군에서 $187.9 \pm 97.6 \text{mg/dl}$ 로 대조군에 비하여 유의하게 높았다($P < 0.001$). 45세이상의 대조군에서 중성지방은 $130.6 \pm 45.5 \text{mg/dl}$ 로 위험군과의 사이에서만 유의한 차이가 있었다($0.01 < P < 0.025$).

총콜레스테롤/HDL-C비는 환자군에서 4.53 ± 1.23 으로 대조군의 3.66 ± 1.01 에 비해 유의하게 높았으며($P < 0.001$), 위험군에서는 4.87 ± 1.44 로서 대조군에 비해 유의하게 높았다($P < 0.001$). 40세이상의 대조군에서는 3.97 ± 1.41 로서 위험군과의 사이에서만 유의한 차이가($0.01 < P < 0.025$).

Atherogenic Index(AI)는 환자군에서 2.81 ± 1.10 으로 정상대조군의 2.11 ± 0.77 에 비해 유의하게 높았으며($0.001 < P < 0.005$), 위험군에서는 2.98 ± 1.25 로 대조군에 비해 유의하게 높았다($P < 0.001$). 45세 이상의 대조군에서는 2.36 ± 1.06 으로 위험군과의 차이만 유의하였다($0.025 < P < 0.05$).

Apo A는 환자군에서 $133.5 \pm 23.0 \text{mg/dl}$ 로 정상대조군의 $130.4 \pm 15.3 \text{mg/dl}$ 에 비해 유의한 차이가 없었으며, 위험군 또한 $135.6 \pm 30.4 \text{mg/dl}$ 로 대조군과의 사이에 유의한 차이가 없었다. 40세이상의 대조군에서는 $135.9 \pm 13.2 \text{mg/dl}$ 로 환자군 또는 위험군과의 사이에 유의한 차이가 없었다.

Apo B는 환자군에서 $113.3 \pm 30.6 \text{mg/dl}$ 으로 정상대조군의 $86.7 \pm 23.2 \text{mg/dl}$ 에 비해 유의하게 높았으며($P < 0.001$), 위험군은 $125.7 \pm 28.0 \text{mg/dl}$ 으로 대조군에 비해 유의하게 높았다($P < 0.001$). 45세 이상의 대조군에서는 $109.0 \pm 30.2 \text{mg/dl}$ 로서 환자군 또는 위험군과의 사이에 유의한 차이가 없었다.

Apo B/A는 환자군에서 0.87 ± 0.26 으로 대조군의 0.67 ± 0.17 에 비해 유의하게 높았으며($P < 0.001$), 위험군에서는 0.96 ± 0.26 으로 대조군에 비해 유의하게 높았다($P < 0.001$). 40세 이상의 대조군에서는

0.81 ± 0.22 로 환자군 또는 위험군과의 사이에 유의한 차이가 없었다.

Lp(a)는 환자에서 $20.5 \pm 18.9 \text{mg/dl}$ 로 대조군의 $11.0 \pm 5.5 \text{mg/dl}$ 에 비해 유의한 차이가 있었다($0.025 < P < 0.05$). 위험군에서는 $14.3 \pm 17.2 \text{mg/dl}$ 로 대조군과의 사이에 유의한 차이가 없었다. 40세이상의 대조군에서는 $14.8 \pm 16.8 \text{mg/dl}$ 로 환자군 및 위험군과의 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다.

30명에서 표피 콜레스테롤을 동일인에서 좌우 손바닥에서 동시에 측정하여 비교하여 보았으며, 좌측손에서 $2.58 \pm 1.29 \mu\text{g/cm}^2$, 우측손에서 $2.60 \pm 1.02 \mu\text{g/cm}^2$ 로 좌우 손바닥사이에 표피 콜레스테롤은 유의한 차이를 보이지 않았으며, 좌측손과 우측손의 표피 콜레스테롤은 유의한 상관관계를 보였다($\text{LSC} = 1.418 \text{ RSC} - 0.3860$, $r = 0.90$, $P < 0.0001$)(Fig. 2).

Table 3에서 보는 바와 같이 안저검사에서 보는 동맥경화성 병변의 유무에 따른 표피조직내 콜레스테롤은 안저병변이 있는 경우 $3.02 \pm 0.78 \mu\text{g/cm}^2$

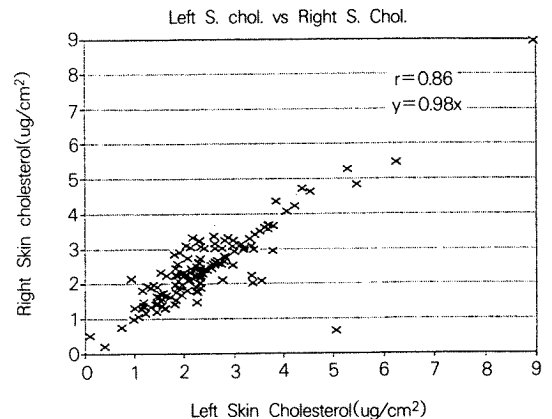


Fig. 2. The correlation between the skin cholesterol measured from the right hand and that from the left hand.

Table 3. The skin cholesterol level according to the presence or absence of the arteriovenous nicking in the retinal vessels

	A-V nicking in the retinal vessels	
	(Present)	(Absent)
No(Patients)	24	58
Skin Cholesterol ($\mu\text{g/cm}^2$)	3.02 ± 0.78	3.23 ± 1.21

², 없는 경우 $3.23 \pm 1.21 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로서 유의한 차이를 보이지 않았다.

표피 콜레스테롤을 $2.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이상을 기준으로 하였을 때 환자군 또는 위험군을 진단하는데 있어 예민도가 66.1%, 특이도가 70.8%로 비교적 높은 예민도와 특이도를 유지할 수 있었다.

표피 콜레스테롤은 남녀에 따른 유의한 차이는 보이지 않았으며, 연령의 증가에 따라서는 상관관계가 높지는 않았으나 유의한 증가를 보였다($r=0.17$, $p<0.05$)(Fig. 3).

표피 콜레스테롤과 혈중 콜레스테롤과의 사이에는 유의한 연관이 없었다(Fig. 4). 표피 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤, 총콜레스테롤/HDL-C비, AI (Atherogenic Index), Apo-A, Apo-B, Apo B/A비와의 사이에도 유의한 연관은 없었다.

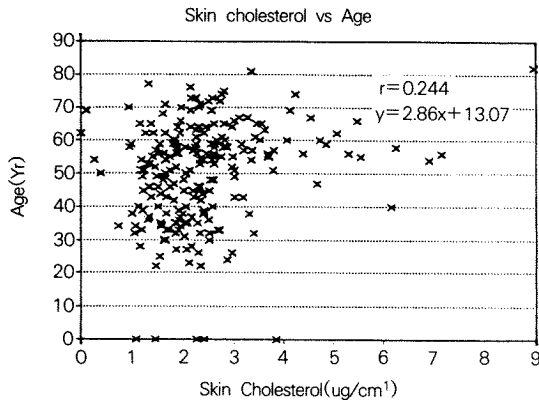


Fig. 3. The correlation between the skin cholesterol and the patient's age.

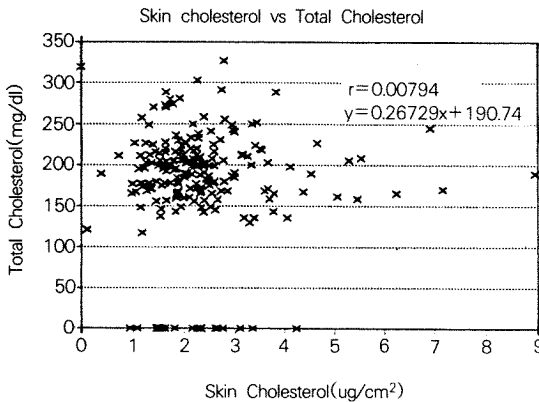


Fig. 4. The correlation between the skin cholesterol and serum cholesterol.

표피 콜레스테롤과 함께 혈중 총콜레스테롤 $>220 \text{ mg}/\text{dl}$ (Fig. 5), 또는 총콜레스테롤/HDL-C비 $>4:1$ (Fig. 6), 또는 Apo B/A비 >0.9 (Fig. 7) 기준을 조합해서 적용시에 정상 대조군을 동맥경화성질환군

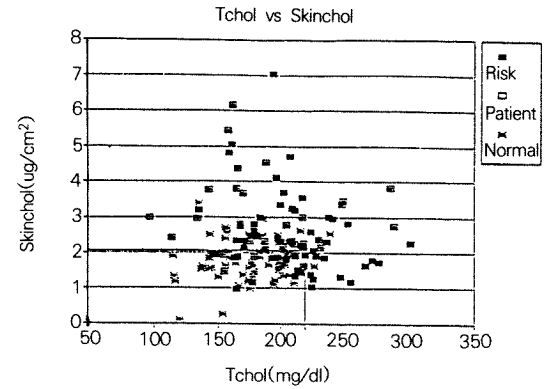


Fig. 5. The distribution of patients according to their skin cholesterol and plasma total cholesterol.

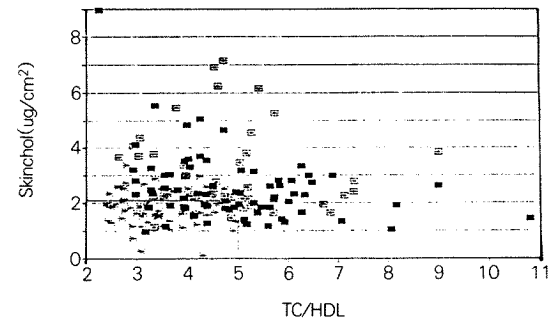


Fig. 6. The distribution of patients according to their skin cholesterol and TC/HDL-C ratio.

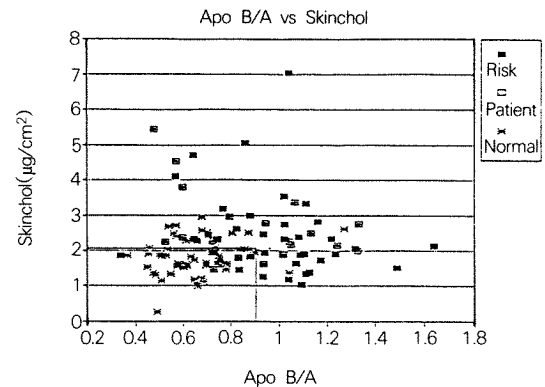


Fig. 7. The distribution of patients according to their skin cholesterol and plasma Apo B/A level.

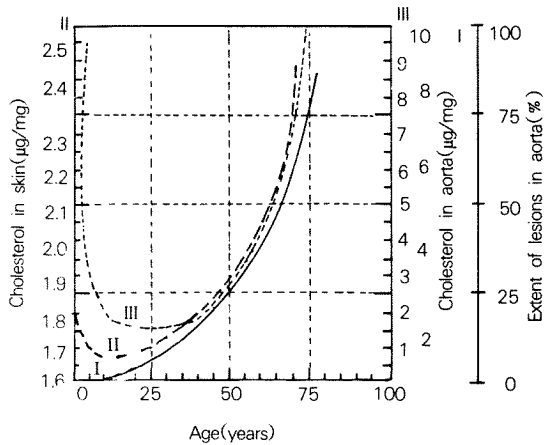


Fig. 8. The cholesterol content of the aorta wall, the skin cholesterol and the extent of atherosclerotic lesions in the aorta by the ages of the patients in autopsy cases.

또는 위험군으로부터 더 잘 분리 시킬 수 있었다.

표피 콜레스테롤의 측정오차를 보기위해 정상인 3명을 대상으로 왼쪽 손바닥에서 1명은 1일간격으로, 1명은 2일간격으로, 1명은 4일 간격으로 skin cholesterol을 채취하여 분석하였으며, 그 결과는 Table 4에서 보는 바와 같다.

고 안

동맥경화증은 성인병중에 가장 중요한 질환중의 하나이고, 많은 의사들 및 일반인들이 이의 진단에 대한 관심을 보이나, 실제로 병이 발병하기전에 사전에 동맥경화증을 진단하는 방법은 극히 제한되어 있다. 동맥경화증이 주로 혈관에 일어나는 변화이므로 동맥촬영을 하거나, 경동맥 또는 혈관내

초음파검사로 혈관내벽의 구조나 내벽두께를 측정하여 진단에 도움을 줄 수 있겠다¹⁻⁴⁾. 그러나 동맥촬영이나 혈관내 초음파검사는 침습적인 검사방법이며, 경동맥초음파검사도 널리 쓰이고 있지는 못하다. 동맥경화증이 협심증, 심근경색증, 뇌졸중, 말초혈관질환등 병으로 발현되기전에 그 위험을 예측하거나 진단하는 방법이 있다면 매우 도움이 될 것이다.

동맥경화증의 잘 알려진 위험인자로서 고지혈증, 고혈압, 흡연, 당뇨병이 있다. 안저검사에서 망막의 세동맥을 관찰하는 것도 동맥의 병변을 예측하는데 도움을 줄 수 있다고 본다.

표피의 지방은 sterol과 squalene으로 되어 있다. Sterol은 대부분이 콜레스테롤로 되어 있으며, 이중 유리형은 epidermis에서 주로 만들어지고 esterified form은 주로 sebaceous gland에서 만들어진다. 또 콜레스테롤중 일부는 혈중 콜레스테롤로부터 유래되기도 한다¹⁰⁾. 피부에는 잘 발달된 LDL-receptor가 존재하고 체내에서 대사되는 콜레스테롤양의 10~15% 이상이 피부를 통해서 대사된다고 한다. 이것은 피부가 콜레스테롤대사에 있어 간다음의 장기라는 것을 의미하고 있다^{6,7)}. 표피 콜레스테롤중 동맥 경화증의 risk와 관련 있는 것은 주로 free cholesterol이며, esterified cholesterol은 반대로 동맥경화증 위험의 감소와 관련이 있는 것으로 보고되었다¹¹⁾.

Epidermis는 dermis에 비해 7배나 많은 콜레스테롤을 함유하고 있다(66.0μmol/g vs 9.3μmol/g on a dry weight basis). epidermal cholesterol은 keratinization 속도나, 성, 연령 또는 혈중 콜레스테롤 농도 등의 여건에 의해 2배이상 잘 변화할 수 있는 것

Table 4. The skin cholesterol measurement in three patients in the different days

Date	Case 1		Case 2		Case 3	
	*Volume (cc)	# Conc. (μg/cm ²)	Volume (CC)	Conc. (μg/cm ²)	Volume (CC)	Conc. (μg/cm ²)
5/23	1.8	2.224	1.8	2.284	1.6	1.052
3/24	1.8	2.038				
3/25	1.8	2.164	1.9	2.284		
3/26	1.8	1.834				
3.27	1.7	1.743	1.7	2.254	1.9	1.773

*Volume(cc) : Sample recovered for measurement

Concentration(μg/cm²) : Skin cholesterol

으로 알려져 있다. epidermal cholesterol과 표피의 apolipoprotein B, 혈중 apolipoprotein B, plasma cholesterol과의 사이에 상당히 의미있는 연관관계가 있음이 보고되기도 하였다^{6,11-13}). De Graeve등은 표피에서 추출한 apolipoprotein B가 표피에서 추출한 콜레스테롤과 함께 관상동맥촬영상에 협착이 있는 사람과 없는 사람을 가리는데 유의한 차이를 보였다고 하였다. 두군 사이에 혈중 콜레스테롤에는 유의한 차이가 없었다¹²).

Lopukhin등의 실험결과에 따르면 피부는 동맥 벽처럼 연령의 증가에 따라 콜레스테롤이 축적되고 피부의 콜레스테롤양, 동맥벽의 콜레스테롤양과 동맥벽의 동맥경화성병변의 증가가 연령에 대해 plotting했을 때 밀접한 관계를 나타내었다. 이 graph를 Fig. 8에 나타내었다⁶). 동맥경화증의 임상 증상이 아직 없는 젊은 나이에서도 표피생검으로 측정된 표피 콜레스테롤로 동맥경화의 정도를 예측할 수 있는 가능성이 있다^{15,16,18}).

최근 프랑스인들이 동맥경화환자에서 표피지방 분석의 가치에 대해서 보고하였으며, 이들 연구들은 표피와 대동맥내피의 콜레스테롤 함량사이에 유의한 연관이 있으며, 표피 콜레스테롤 함량과 동맥경화증의 정도사이에 유의한 상관관계가 있고⁸), 지방질 개선제인 probucol을 장기간 투여시에 표피 콜레스테롤 함량의 변화등에 대해 보고하였다^{8,9}).

또 최근 러시아인들의 연구에 의해서 인체부검예에서 대동맥의 콜레스테롤 함유량과 손바닥의 표피조직에서 정량한 콜레스테롤사이에 유의한 정 상관관계가 있음이 보고되었다^{5,6}). 여기에 근거하여 생체에서 손바닥의 표피내 콜레스테롤을 추출하여 간접적으로 대동맥조직내의 콜레스테롤량의 지표로 하려는 노력이 러시아 의사들에 의해 이루어졌다. 그들의 임상 연구결과에 의하면 손바닥의 표피에서 추출된 콜레스테롤양은 급성심근경색증의 유무와 좋은 상관관계가 있었다. 즉 병이 있는 사람에서 정상대조군에 비하여 표피 콜레스테롤양이 높았으며, 동맥경화성질환의 위험인자들은 가지고 있으나 병을 가지고 있지 않은 위험군은 질환군과 정상대조군의 중간에 해당되는 수치를 보였다^{5,6,17,18}).

본 연구에서 표피 콜레스테롤과 혈중 콜레스테롤과의 사이에는 유의한 상관관계가 없었으며, 이는

표피의 콜레스테롤양을 결정하는데 어느 한 시점에서의 혈중 콜레스테롤이외에도 다른 인자들이 관여할 가능성을 제시한다. Bouissou등은 관상동맥질환환자¹⁸) 및 또한 병이 없는 젊은 사람에서¹⁶) 표피 콜레스테롤과 혈중 총콜레스테롤/HDL-콜레스테롤 사이에 양의 상관관계가 있다고 하였으며, 또 다른 보고들은 유의한 상관관계가 없다고 하였다^{12,5,6}). 본 연구에서 연령의 증가와 표피 콜레스테롤과의 사이에 미약하나마 유의한 연관이 있는것은 러시아인들의 부검소견을 통한 보고와도 일치하며, Edouard등⁸)의 생체의 피부생검조직에서 측정된 콜레스테롤 소견에서도 연령의 증가와 연관이 있다고 보고하였다. 피부의 콜레스테롤양과 연령사이의 상관관계는 젊은 연령에서 더 뚜렷하다고 하였다. 이는 조직내에 콜레스테롤 침윤에 대한 방어기전이 연령의 증가에 따라 감소할 가능성을 제시한다.

러시아인들의 부검예를 통한 보고^{5,6}) (손바닥표피의 콜레스테롤함량과 대동맥에서의 콜레스테롤함량사이에 유의한 연관이 있다는 보고)를 근거로, 손바닥표피에서 추출한 콜레스테롤은 혈중 콜레스테롤이나 기타 동맥경화의 위험인자들과 독립적으로 동맥경화성질환 또는 그 위험을 예측하는 지표가 될 수 있는 가능성을 제시한다. 본 연구에서도 표피 콜레스테롤은 동맥경화성질환군에서 $2.77 \pm 1.08 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로, 정상대조군의 $1.84 \pm 0.60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 보다 유의하게 높았다($P < 0.001$). 위험군 또한 $2.47 \pm 1.13 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 정상 대조군에 비해 유의하게 높았다($P < 0.001$). 그러나 위험군의 표피 콜레스테롤치는 러시아인들의 보고에서 처럼 환자군과 정상군의 중간에 위치하기보다는 환자군에 가까운 소견을 보였다.

표피 콜레스테롤도 혈중 콜레스테롤등과 같이 동맥경화성질환 환자군과 정상대조군사이에 중복이 꽤 있으며, 표피 콜레스테롤이 $2.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이상을 기준으로 정했을 때가 비교적 환자군과 정상군이 가장 잘 분리되었다. 이 기준을 적용시에 동맥경화성질환 및 위험군을 진단할 수 있는 예민도와 특이도는 각각 66.1%, 70.8%였다.

표피 콜레스테롤과 함께 동맥경화성질환의 다른 위험 기준을 하나 더 적용하면 환자군과 위험군을 정상군으로부터 더 잘 분리할 수 있다.

표피 콜레스테롤의 측정은 손바닥에서 추출하여 측정하는 것이 가장 편리하고 재현성이 좋은 것으로

보고 되었다. 손바닥에서 추출되어 측정되는것은 에스터형 및 유리형이 모두 측정된다. 그러나 손바닥에는 sebaceous gland가 별로 없으므로 에스터형 보다는 유리형이 더 많이 측정되리라는 사료된다¹¹⁾. 동일환자에서 좌우손바닥에서 동시에 측정시에 paired t-test에서 좌우 손바닥사이에 연관이 좋았다($r=0.90$, $p<0.0001$). 또 동일인에서 시간을 띄어서 여러번 측정시에 재현성도 우수하였다(Table 4. 표준편차: $0.207\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 으로 평균값의 10.3%).

표피 콜레스테롤을 손바닥에서 추출하여 검사하는 방법의 제한점은 간접적으로 표피의 콜레스테롤을 추출하여 측정하는 방법으로 직접 표피의 조직을 생검하여 측정한 값을 잘 반영하는지 여부가 앞으로 좀 더 규명되어야 한다고 본다. 프랑스 연구자들은 표피의 생검조직에서 콜레스테롤함량을 측정하여 표피 콜레스테롤 함량과 동맥경화성질환 사이의 좋은 연관성을 보고하였다^{8,11-13,16,18)} 보고하였다. 그러나 동맥경화성 질환의 위험도를 측정하기 위하여 피부조직생검을 한다는 것은 실용적이지 못하다.

이 검사는 동맥경화성 질환의 다른 위험인자들과 마찬가지로 정상인과 환자군사이에 그 차이가 통계적으로 유의한 차이는 하였으나, 개별적인 값은 많은 중복이 있다. 따라서 혈중 콜레스테롤을 측정하여 동맥경화성 질환의 유무에 대해서 논할 수 없듯이 표피 콜레스테롤 측정으로서 동맥경화성 질환의 유무를 확실하게 논하는 것은 무리이다. 그러나 러시아 연구진의 부검소견을 바탕으로 한 성적에서는 표피 콜레스테롤과 부검시 대동맥의 동맥경화정도 사이에 높은 연관관계가 있었던 점으로 미루어 표피 콜레스테롤이 높게 측정된 사람에서는 동맥경화성질환의 위험이 높다고 볼 수 있겠다. 위험요인 하나로 병이 바로 발현되는 것은 아니며, 위험요인이 복합적으로 작용해서 급성 심근경색증과 같은 질환으로 발전하게 된다고 본다.

표피 콜레스테롤을 측정하는 방법은 유기용매가 휘발성이므로 유기용매가 들어 있는 병을 검사당일에 매번 준비하여야 하며 양손사이에 끼지를 끼어 3분간 잘 접촉케하여 추출한다. 이때 손바닥에 접촉상태가 불량하여 유기용매가 소실되면 측정상에 오차가 발생할 수 있다. 측정오차는 대부분이 손

바닥과의 접촉과정에서 발생할 것으로 사료된다. 앞으로 이러한 정량적인 방법외에 정성적인 방법으로 표피의 콜레스테롤양에 따라 손바닥의 표피에 띠균 시약으로 비색반응으로 표시할 수 있다면 좀 더 편리한 검사방법이 될 수 있겠다.

흥미로운 것은 오래전에 심근경색증을 앓았고 그간 꾸준히 열심히 치료 받아온 환자에서는 표피 콜레스테롤이 $1.75\pm 0.71\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 정상대조군의 $1.84\pm 0.60\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 와 사이에 유의한 차이가 없어서, 아마도 표피내 콜레스테롤함량이 가역적으로 변환 가능한 것이고, 환자의 노력여하에 따라서는 정상 수치로 환원 될 수 있을 가능성을 제시한다. Beaumont등은 오랜기간동안의 Probucol치료후에 비슷한 결과를 보고하고 있다⁹⁾.

요 약

연구배경 :

동맥경화를 진단하는 방법은 매우 제한되어 있고, 임상적용이 어렵다. 러시아인들에 의한 부검례를 통한 보고에서 손바닥 표피의 콜레스테롤함량과 대동맥 조직내의 콜레스테롤함량 사이에 좋은 연관이 있다는 보고가 있다.

목 적

이에 기초하여 표피 콜레스테롤함량이 동맥경화성질환군, 동맥경화의 위험을 지니고 있으나 병이 발현은 하지 않은군(위험군), 정상대조군 각각을 가려낼 수 있는지 보고하려 하였다. 화학약품을 손바닥에 일정시간 접촉시켜 콜레스테롤을 추출하여 표피 콜레스테롤을 측정하였다.

결 과

1) 표피 콜레스테롤은 질환군에서 $2.77\pm 1.08\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 정상대조군에서 $1.84\pm 0.60\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 위험군에서 $2.47\pm 1.13\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 환자군 및 위험군에서 정상대조군에 비해서 유의하게 높았다($P<0.001$). 그러나 환자군과 위험군사이에 유의한 차이가 없었다.

2) 표피 콜레스테롤 $2.1\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이상을 기준으로 하였을 때 환자군 또는 위험군을 진단하는데 있어 예민도가 66.1%, 특이도가 70.8%로 비교적 높은 예민도와 특이도를 유지할 수 있었다.

3) 표피 콜레스테롤과 함께 혈중 총콜레스테롤 $220\text{mg}/\text{dl}$ 이상, 또는 총콜레스테롤/HDL-C비 $>4:1$,

또는 Apo B/A비>0.9 기준을 조합해서 적용시에 환자군 및 위험군을 정상대조군으로부터 더 잘 분리시킬 수 있었다.

4) 표피 콜레스테롤과 혈중 콜레스테롤사이에는 유의한 연관이 없었다. 표피 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤, 총콜레스테롤/HDL-C비, Apo B/A비와의 사이에도 유의한 연관은 없었다.

결론

러시아인들의 부검예에서 손바닥표피의 콜레스테롤함량과 동맥조직내의 콜레스테롤함량 사이에 좋은 상관관계가 있다는 보고와, 본 연구에서 표피 콜레스테롤이 질환군 및 위험군에서 정상대조군에 비해 유의하게 높은 성적을 토대로, 표피 콜레스테롤은 아마도 혈중 콜레스테롤, 또는 동맥경화증의 다른 위험인자들과는 독립적으로 동맥경화성질환의 위험인자로 작용하고 있을 가능성이 제시된다.

표피 콜레스테롤을 손바닥에서 추출하여 검사함으로써, 동맥경화성질환 또는 그 병의 위험을 예측하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

References

- 1) Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CH, Mack WJ, Alaupovic P : *Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. Two-and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. Circulation* 88 : 319-21, 1993
- 2) Sharrett AR : *Invasive versus noninvasive studies of risk factors and atherosclerosis. Circulation* 87(3 Suppl) : II48-53, 1993
- 3) Mori T, Arisawa M, Fukuoka M, Honda S, Kuri-saka M, Mori K : *Application of intravascular ultrasound imaging to carotid artery. No Shinkei Geka.* 21 : 617-21, 1993
- 4) Liebson PR, Klein LW : *Intravascular ultrasound in coronary atherosclerosis : a new approach to clinical assessment. Am Heart J* 123 : 1643-60, 1992
- 5) Lopukhin YU : *The skin and atherosclerosis(a three-drop test). Sov MEd Rev B Phsicochem. Asp Med* 3 : 1-121, 1992

- 6) Torkhovskais TI, Fortinskaia ES, Khalilov EM, Markin SS, Borkunova TI, Lopukhin IuM : *Content of cholesterol extracted from human skin surface-a possible discriminant of atherosclerosis ? Biull-Eksp-Biol-Med.* 113(5) : 481-3, 1992
- 7) Ho KJ, Taylor CB : *Comparative studies on tissue cholesterol. Arch Path* 86 : 585-596, 1968
- 8) Edouard L, Doucet F, Buxtorf JC, Beaumont JL : *Quantitative determination of free cholesterol and cholestyl esters in skin biopsies. Clin Phisolo Biochem* 3 : 323-329, 1985
- 9) Beaumont JL, Jacotot B, Buxtorf JC, Silvestre M, Beaumont V : *Effects of probucol on the cholesterol content of skin in type II hyperlipoproteinemias. Artery* 10 : 71-87, 1982
- 10) Nikkari T, Schreiberman PH, Aherens Jr EH : *In vivo studies of sterol and squalene secretion by human skin. J Lipid Research* 15 : 563-573, 1974
- 11) Melico-Silvstre AA, Jacotot B, Buxtorf JC, Beaumont V, Beaumont JL : *Study of free and esterified cholesterol in skin in atherogenic hyperlipidemias. Path Biol* 29 : 573-578, 1981
- 12) De Graeve J, Bouissou H, Thiers JC, Fouet J, Valdiguie P : *Is cutaneous apoprotein B a better discriminator then serum lipoproteins for atherosclerosis ? Atherosclerosis* 52 : 301-308, 1984
- 13) Silveira SR, Hadler WA : *Histochemical aspects concerning the synthesis and the fate of cholesterol into the epidermis. Acta histochem.* 74 : 145-155, 1984
- 14) Bouissou H, de Graeve J, Legendre C, Solera ML, Wulfert E, Thiers JCI : *Skin cholesterol and skin apoprotein B in atherosclerosis. Biomedicine* 36 : 159-162, 1982
- 15) Deloly J, Murat L, de Graeve J, Thiers JC, Bouissou H : *Cutaneous cholesterol assay using a micro-method and punch-biopsy in the detection of early arteriosclerosis. Pathologie Biologie* 28 : 669-670, 1980
- 16) Bouissou H, de Graeve J, Thiers JC, Solera ML, Valdiguie P : *Cutaneous cholesterol and plasma lipoproteins in young subjects. Biomedicine* 31 : 236-239, 1979
- 17) Bjornheden T, Wiklund O, Bergstrand R, Bondjers G : *Skin cholesterol and DNA in young patients*

with myocardial infarction. Acta Med Scand 207 :
271-277, 1980

- 18) Bouissou H, De Graeve J, Solera ML, Thiers JC,
Bouissou P, Puel J, Bounhoure JP, Bernadet P : *Le*

*cholesterol cutané du coronarien jeune et âgé. Société
Française de Cardiologie, 17 janvier 1981. Arch Mal
Cœur* 75 : 621, 1982