

## 패혈증에서 혈중 Endothelin-1 및 Interleukin-8의 임상적 의의

아주대학교 의과대학 호흡기내과학교실

박광주, 최영인, 오윤정, 최영화, 황성철, 이이형

= Abstract =

### Clinical Significance of Serum Endothelin-1 and Interleukin-8 in Sepsis

**Kwang Joo Park, M.D., Young In Choi, M.D., Yoon Jung Oh, M.D.,  
Young Hwa Choi, M.D., Sung Chul Hwang, M.D., Yi Hyeong Lee, M.D.**

*Department of Pulmonology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

**Background :** Sepsis is a clinical syndrome characterized by a systemic inflammatory and hemodynamic response to severe bacterial infections that involve various mediators. Endothelin (ET)-1, a potent vasoconstrictor is associated with multiple organ failure, and interleukin (IL)-8, a proinflammatory cytokine, plays a major role in neutrophil activation. Both have been reported to be useful parameters in the clinical assessment of sepsis. The levels of ET-1 and IL-8 in the blood were measured in patients with sepsis, and the correlation of both parameters and their relationship with the clinical data was assessed.

**Methods :** 19 sepsis patients and 17 controls were studied. Blood samples of the sepsis patients were drawn in day 1, 3, 7, and 14. The APACHE III scores were calculated in concurrent days. The ET-1 and IL-8 levels were measured using immunoassay methods.

**Results :** The ET-1 levels of patients with sepsis were significantly higher than in the controls. In patients with sepsis, non-survivors had higher ET-1 levels than survivors on day 1 and 7, and patients with shock also had higher ET-1 levels than normotensive patients on admission. The ET-1 levels were significantly correlated with the creatinine levels on day 1, 7, and 14. The IL-8 levels showed a significant correlation with the ET-1 levels on day 14.

---

**Address for correspondence :**

Kwang Joo Park, M.D.

Department of Pulmonology, Ajou University School of Medicine

San-5, Wonchon-dong, Paldal-gu, Suwon, 442-749, Korea

Phone : 031-219-5121 Fax : 031-219-5124 E-mail : parkkj@madang.ajou.ac.kr

**Conclusion :** ET-1 was found to be closely related with the clinical outcome, shock, and renal failure, and showed a correlation with IL-8. These mediators can be considered not only to play pathophysiologic roles but also as useful parameters in the clinical assessment of sepsis. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50 : 300-309)

**Key Words :** Sepsis, Endothelin (ET)-1, Interleukin (IL)-8, Cytokine, Multiple organ failure, APACHE III.

## 서 론

패혈증은 심한 세균 감염증에 대한 숙주의 반응으로서 전신적인 염증 반응과 혈액학적인 변화에 의한 다양한 임상적 증후군으로 나타나며, 조절이 되지 않으면 다발성 장기 부전과 사망으로 진행하게 된다<sup>1,2</sup>. 전신적인 염증반응은 세균 및 그 산물에 의해 활성화된 여러 가지 매개체에 의해 유도되는데 호중구, 사이토카인, 혈액 응고 및 섬유소 용해계, 보체계 등과 관련된 여러 물질들이 이러한 매개체의 역할을 한다<sup>2-5</sup>. 염증 매개성 사이토카인으로는 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 등이 패혈증의 병인에 있어서 중요한 역할을 하며, 이중 IL-8은 단핵구나 내피세포 등에서 생성이 되어 호중구의 활성화, 이주, 탈과립 등에 관여한다. IL-8은 패혈증에서 염증반응의 지표로서 유용성이 알려져 있으며, 임상적으로는 혈중 농도가 패혈증의 중증도, 예후 등과도 관련이 있는 것으로 보고된 바 있다<sup>6-8</sup>.

패혈증의 혈액학적인 변화에 있어서는 초기에는 혈관 확장에 의한 저혈압과 심박출량의 증가, 아드레날린성 혈관 수축제에 대한 불응성 등으로 특징지어지는 과역동기가 나타나고 후기에는 혈관수축에 의한 전신적인 관류 장애 및 이에 속발하여 다발성 장기 부전이 초래되는 저역동기로 진행된다<sup>1,9,10</sup>. 이때 초기의 혈관 확장을 유발하는 인자로서는 nitric oxide (NO)가 대표적인 물질로 알려져 있는데 NO는 여러 가지 사이토카인들에 의해 혈관 내피세포에서 유리되어 혈관의 평활근을 이완시키는 작용을 한다. 또한 패혈증에서 혈액학적으로 NO와 상반되는 작용을 하는 물질로서 endothelin (ET)-1이 알려져 있는데 이는 강력한 혈

관수축을 일으키는 펩타이드로서 내독소, 균혈증, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , catecholamine 등에 의해서 혈관 내피세포로부터 유리되어 평활근 세포, 근세포, 섬유모세포 등의 수용체에 작용을 하며, 특히 폐와 신장이 민감한 장기로 알려져 있다<sup>10,11</sup>. ET-1은 혈관수축의 작용뿐만 아니라 DNA 합성, 종양 유전자의 발현, 세포 증식 등을 촉진하는 작용도 가지고 있다<sup>12</sup>. ET-1은 패혈증에서 폐동맥 고혈압, 신부전, 심박출의 감소 등을 초래하고 임상적으로는 예후와도 유의하게 연관이 되며, 패혈증의 후기에는 다장기 부전과 관련이 있는 것으로 보고되었다<sup>10,12,13</sup>. 패혈증에서 ET-1과 NO는 여러 매개 인자들에 의해서 혈관내피세포에서 함께 유리되어 혈액학적으로는 상반되는 작용 기전을 나타내며, 서로의 생성과 작용을 길항하는 특성이 있으나 ET-1은 또한 ET<sub>B</sub> 수용체를 통하여 NO의 생성을 촉진하는 작용도 가지는 등 서로 복합적인 상호작용이 있는 것으로 알려지고 있다<sup>14,15</sup>.

패혈증에 있어서 TNF- $\alpha$ 를 비롯한 여러 사이토카인들이 ET-1의 생성을 촉진하며, 또한 ET-1도 여러 사이토카인을 유도하는 작용이 있는 것으로 알려져 있으며, 실제로 패혈증 환자에서 혈중 ET-1과 여러 사이토카인들이 유의한 상관성이 있는 것으로 보고된 바 있다<sup>12,14,15</sup>. 이러한 사실은 패혈증의 염증 매개 인자들과 혈관 작용 인자는 서로 관련성이 있고 유기적인 상호작용이 있다는 것을 시사한다고 할 것이다.

본 연구에서는 패혈증 환자에 있어서 임상적 평가인 지표로서 유용성이 각각 알려져 있는 IL-8과 ET-1을 시간에 따라 연속적으로 측정하여 패혈증의 경과에 따른 변화 양상과 서로의 연관성을 알아보고 또한 여러 가지 임상적 조건 및 예후 등과의 관련성을 평가해

보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1999년 1월부터 8월까지 아주대학교 병원에서 입원 치료를 받은 패혈증 환자 19예와 정상 대조군 17예를 대상으로 하였다. 패혈증 환자는 연령  $64.3 \pm 11.6$  세, 남녀비 12:7이었고, 대조군은 연령  $56.5 \pm 9.7$  세, 남녀비 10:7이었다. 패혈증의 원발 감염 병소는 호흡기 13예, 창상 3예, 비뇨생식기 2예, 소화기 1예 등이었다. 패혈증 환자에서 6예가 입원 8.2 $\pm$ 4.5 일 후에 사망하였고, 패혈성 쇼크는 8예, 균혈증은 4예, 급성 호흡곤란 증후군은 3예에서 나타났다.

패혈증의 진단기준은 1991년 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference의 기준<sup>16</sup>에 따라 세균 감염의 소견이 있으면서 (1) 체온  $>38^{\circ}\text{C}$  또는  $<36^{\circ}\text{C}$  (2) 백혈구수  $>12,000/\text{mm}^3$  또는  $4,000/\text{mm}^3$  (3) 심박수  $>90/\text{분}$  (4) 호흡수  $>20/\text{분}$  또는  $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$  등의 4가지 조건 중 2가지 이상을 만족할 때로 규정하였다.

APACHE III 점수는 Knaus 등<sup>17</sup>의 방식에 따라 패혈증의 진단 이후 24시간 내에 산출을 하였고 이후 3일, 7일, 14일째에 연속적으로 산출하였다. 전체 패혈증 환자의 APACHE III 점수는 1일  $56.1 \pm 24.3$ , 3일  $64.7 \pm 32.1$ , 7일  $72.7 \pm 41.0$ , 14일  $45.6 \pm 9.0$  이었다.

### 2. 방 법

패혈증 환자는 패혈증의 진단 기준에 합당한 소견을 보인 후 24시간 내에 1차 채혈을 시행하였고 그 이후는 3일, 7일, 14일째에 연속적으로 채혈을 하였다. 채혈은 정맥혈 10mL를 진공시험관에 채취 후 즉시 3,000g에서 15분간 원심분리 하여 혈청을 분리하고

검사 시까지  $-70^{\circ}\text{C}$  냉동고에 보관하였다.

혈청 IL-8의 농도는 Quantikine® Human IL-8 Immunoassay kit (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, U.S.A.)를 사용하여 immunoassay 법으로 측정하였다. 측정 방법은 혈청 검체에 인체 IL-8에 대한 쥐의 단클론 항체를 처리한 후 이어서 horseradish peroxidase가 부착된 다클론 항체를 처리하고 기질로 발색반응을 시킨 후 540nm에서의 흡광도를 측정하였다.

혈청 ET-1의 농도는 Parameter® Human Endothelin-1 Immunoassay kit (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, U.S.A.)를 사용하여 immunoassay 법으로 측정하였다. 우선 혈청 검체에 추출 용제 (acetone : 1N HCl : 증류수 ; 혼합비율 40 : 1 : 5)를 처리한 후 상층액을 centrifugal evaporator를 이용하여  $37^{\circ}\text{C}$ 에서 4시간동안 건조 원심분리를 하였다. 여기에 인체 ET-1에 대한 쥐의 단클론 항체를 처리한 후 이어서 horseradish peroxidase가 부착된 다클론 항체를 처리하고 기질로 발색반응을 시킨 후 620nm에서 흡광도를 측정하였다.

## 결 과

### 1. 환자군과 대조군에서 혈청 ET-1 및 IL-8 농도의 비교

패혈증 환자에서 1일 혈청 ET-1은  $7.6 \pm 3.9 \text{ pg/mL}$ 였고 대조군의 혈청 ET-1은  $3.3 \pm 1.8 \text{ pg/mL}$ 로 환자군에서 유의하게 높았다( $p < 0.01$ ) (Fig. 1). 패혈증 환자에서 1일 혈청 IL-8은  $485.0 \pm 649.9 \text{ pg/mL}$ 였고 대조군의 혈청 IL-8은  $273.0 \pm 215.9 \text{ pg/mL}$ 로 유의한 차이가 없었다 (Fig. 2).

### 2. 패혈증 환자에서 경과에 따른 혈청 ET-1 및 IL-8 농도의 변화 양상

패혈증 환자에서 혈청 ET-1은 1일  $7.6 \pm 3.9 \text{ pg/mL}$ ,

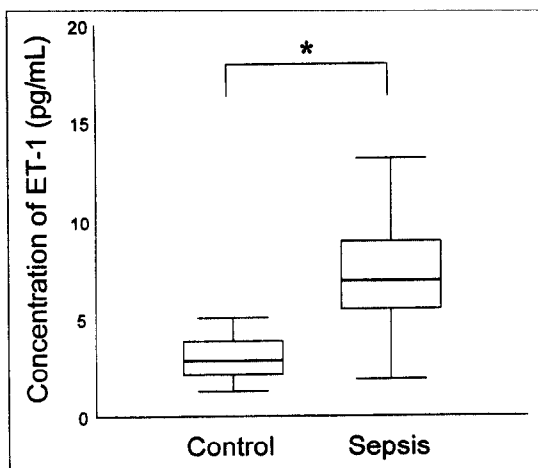


Fig. 1. Comparison of serum ET-1 concentrations between patients with sepsis and control group. \* $p < 0.05$

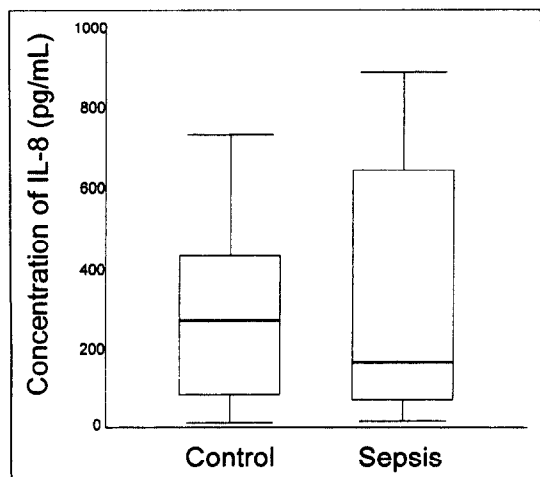


Fig. 2. Comparison of serum IL-8 concentrations between patients with sepsis and control group.

3일  $6.6 \pm 3.5$  pg/mL, 7일  $6.1 \pm 4.2$  pg/mL, 14일  $5.2 \pm 2.8$  pg/mL였으며(Fig. 3), 혈청 IL-8는 1일  $485.0 \pm 649.9$  pg/mL, 3일  $219.2 \pm 479.4$  pg/mL, 7일  $272.8 \pm 563.8$  pg/mL, 14일  $79.6 \pm 119.7$  pg/mL로 (Fig. 4) 모두 감소하는 양상을 보였다.

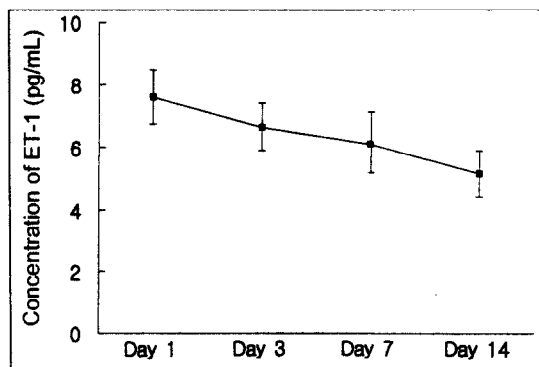


Fig. 3. Changes in serum ET-1 concentrations in patients with sepsis. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM.

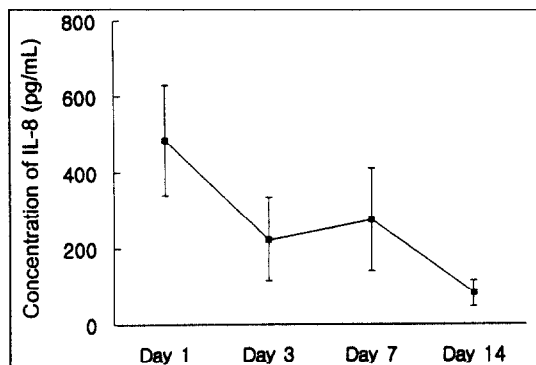


Fig. 4. Changes in serum IL-8 concentrations in patients with sepsis. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM.

### 3. 패혈증 환자에서 임상 소견 및 예후에 따른 혈청 ET-1 및 IL-8 농도의 비교

패혈증 환자 중 사망군의 혈청 ET-1은 1일  $9.9 \pm 4.6$  pg/mL, 3일  $7.4 \pm 2.0$  pg/mL, 7일  $9.1 \pm 3.5$  pg/mL, 14일 3.7 pg/mL였고 생존군의 혈청 ET-1은 1일  $6.5 \pm 3.3$  pg/mL, 3일  $6.3 \pm 4.1$  pg/mL, 7일  $5.2 \pm 4.0$  pg/mL, 14일  $5.3 \pm 2.9$  pg/mL로 1일과 7일에 생존군보다 사망군에서 유의하게 높았다( $p = 0.04$ ,  $p = 0.03$ )(Fig. 5).

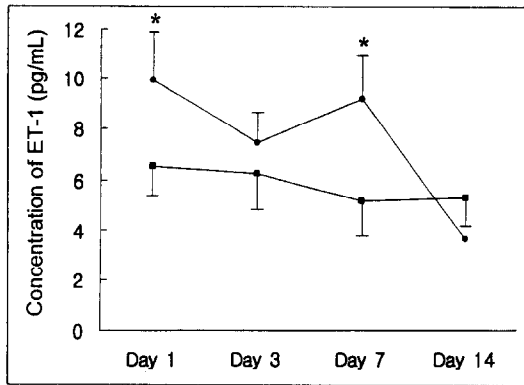


Fig. 5. Changes in serum ET-1 concentrations of survivors (closed squares) and non-survivors (closed circles) in patients with sepsis. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. \* $p < 0.05$

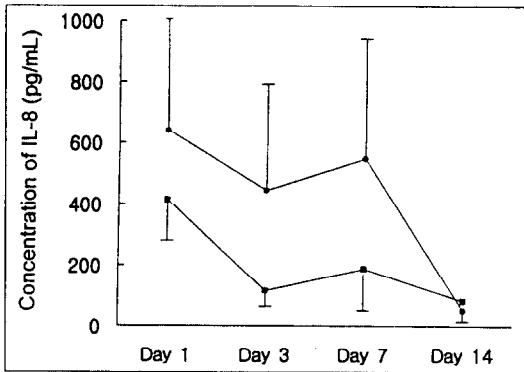


Fig. 6. Changes in serum IL-8 concentrations of survivors (closed squares) and non-survivors (closed circles) in patients with sepsis. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM.

패혈증 환자 중 사망군의 혈청 IL-8은 1일  $640.5 \pm 933.5$  pg/mL, 3일  $444.8 \pm 837.1$  pg/mL, 7일  $547.7 \pm 779.8$  pg/mL, 14일  $49.9$  pg/mL였고 생존군의 혈청 IL-8은 1일  $413.3 \pm 502.8$  pg/mL, 3일  $115.2 \pm 125.4$  pg/mL, 7일  $188.3 \pm 488.8$  pg/mL, 14일  $82.6 \pm 125.8$  pg/mL로 유의한 차이가 없었다 (Fig. 6).

진단시 패혈성 쇼크를 동반한 환자에서 혈청 ET-1은  $9.2 \pm 4.4$  pg/mL였고 패혈성 쇼크가 없었던 환자

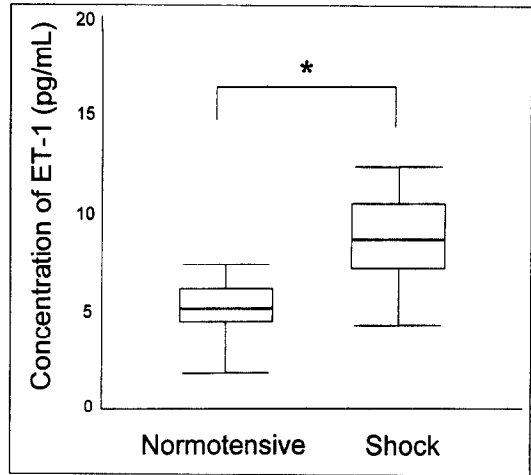


Fig. 7. Comparison of serum ET-1 concentrations between shock and normotensive group in patients with sepsis. \* $p < 0.05$

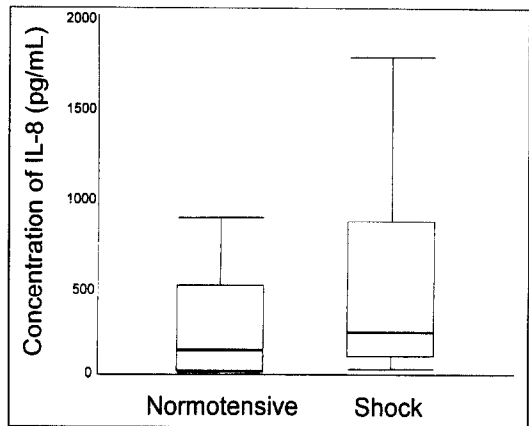


Fig. 8. Comparison of serum IL-8 concentrations between shock and normotensive group in patients with sepsis.

에서는  $5.9 \pm 3.0$  pg/mL로 패혈성 쇼크가 있는 환자에서 유의하게 높았다 ( $p = 0.03$ ) (Fig. 7). 혈청 IL-8은 쇼크가 있었던 군에서  $566.1 \pm 814.2$  pg/mL였고 없었던 군에서  $291.1 \pm 312.0$  pg/mL로 유의한 차이는 없었다 (Fig. 8).

혈청 ET-1은 혈청 creatinine과 1일 ( $r = 0.52$ ,  $p = 0.02$ ) (Fig. 9), 7일 ( $r = 0.67$ ,  $p = 0.003$ ) (Fig. 10),

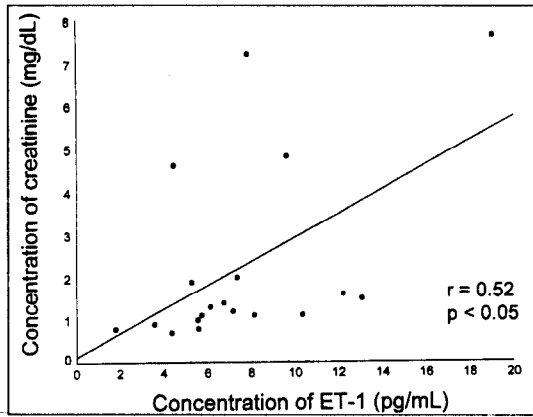


Fig. 9. Correlation between serum concentrations of creatinine and ET-1 on Day 1 in patients with sepsis.

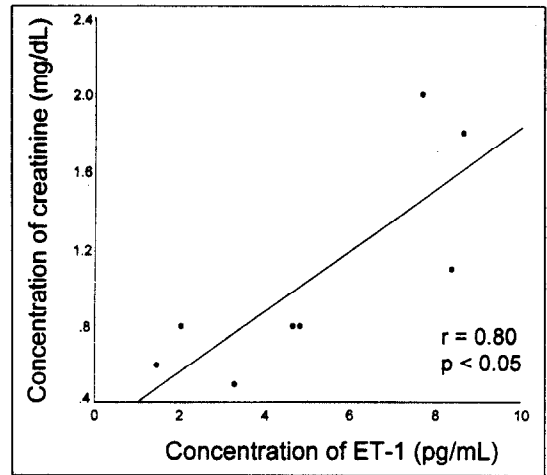


Fig. 11. Correlation between serum concentrations of creatinine and ET-1 on Day 14 in patients with sepsis.

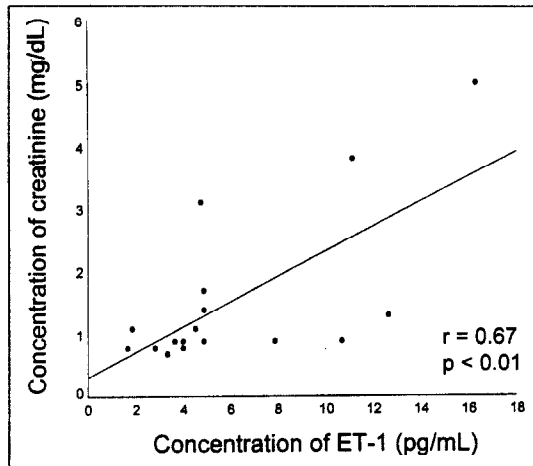


Fig. 10. Correlation between serum concentrations of creatinine and ET-1 on Day 7 in patients with sepsis.

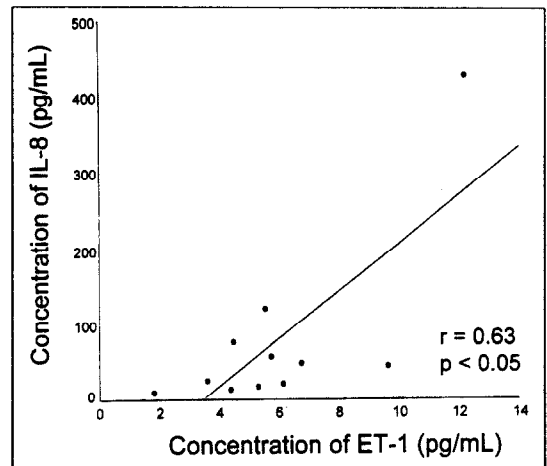


Fig. 12. Correlation between serum concentrations of ET-1 and IL-8 on Day 14 in patients with sepsis.

14일( $r=0.80$ ,  $p=0.02$ )(Fig. 11)에 서로 유의한 상관성이 있었다. 급성 호흡곤란 증후군을 동반한 예에서 혈청 ET-1은  $12.1 \pm 6.3$  pg/mL으로 동반하지 않은 경우의  $6.8 \pm 3.0$  pg/mL보다 높았으나 통계적 유의성은 없었고( $p=0.09$ ), 원발 감염병소 및 균혈증 여부 등도 혈청 ET-1 및 IL-8과 관련성이 없었다. 패혈증 환자에서 혈청 ET-1 및 IL-8은 각 해당일의

APACHE III 점수와 유의한 상관성이 나타나지 않았다.

#### 4. 혈청 ET-1 및 IL-8 농도의 상관관계

패혈증 환자에서 시간별로 혈청 ET-1과 IL-8을 비

교한 결과 1일에 약간의 상관성을 보였고( $r=0.43$ ,  $p=0.07$ ) 3일, 7일에는 상관성이 나타나지 않았으나 14일에 서로 유의한 상관성이 나타났다( $r=0.63$ ,  $p=0.04$ )(Fig. 12).

## 고 찰

패혈증의 병태생리에 있어서 여러 가지 사이토카인이나 혈액 응고 용해계, 보체계 등과 관련된 여러 가지 매개 인자들이 중요한 역할을 하며, 이러한 매개 인자들의 혈중치를 측정하여 진단적 목적이나 질환의 중증도 평가 및 예후 판정 등의 지표로서의 유용성과 임상적 의의를 평가하는 연구들이 많이 있었으며 보고에 따라 다양한 결과를 보인 바 있다<sup>1-6</sup>.

ET은 혈관수축 작용을 하는 펩타이드로서 전구물질인 big-endothelin으로부터 endothelin 전환 효소에 의해 생성이 되며 4개의 동위효소가 있는데 이중 ET-1은 패혈증에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있다<sup>10,11,13</sup>. ET-1과 NO는 패혈증에서 여러 가지 매개인자들에 의해 혈관 내피세포에서 유리되어 혈역학적인 변화에 관여하는데 초기의 전신적 혈관 확장과 저혈압에는 NO가 중요한 역할을 하며, ET-1은 패혈증의 진행기에서 혈관수축 및 심박출량 감소 등을 초래하고 다발성 장기 부전과 관련이 있는 것으로 알려지고 있다<sup>9,10,14,15</sup>. 임상적으로는 패혈증 환자에서 ET-1이 증가되어 있고 APACHE II 점수 및 혈중 creatinine 농도와 유의한 상관성이 있으며, 심박출지수와 역상관성이 있는 것으로 보고되어 임상적 중증도 평가 및 장기부전과의 관련성이 시사된 바 있다<sup>13</sup>. 또한 ET-1은 생존군보다 사망군에서 더 증가하고 전신 혈관 저항 지수, 혈중 유산 농도 등과 상관성이 있는 것으로 보고된 바 있다<sup>15</sup>. 본 연구에 있어서는 임상적 중증도의 평가 지수로서 APACHE III 점수와 혈중 ET-1 농도와 비교를 한 결과 유의한 상관성이 나타나지는 않았으나 생존군과 사망군간의 비교에 있어서는 1일째 및 7일째 ET-1이 사망군에서 유의하게 높은 결과를 보였다. 이러한 결과에서 ET-1이

예후와 관련성이 있으며, 패혈증에서 임상적 평가의 유용한 지표로서의 가능성을 제시해주었다. ET-1은 혈관 수축을 유발하여 NO에 의한 저혈압을 역전시키는 역할을 하며, 실제로 패혈증 환자에서 NO synthase 길항제를 투여하여 NO의 생성을 억제했을 때 혈압이 상승하는 것으로 보고되었고, 패혈성 쇼크의 경우에 ET-1이 증가하는 것으로 보고된 바 있다<sup>18,19</sup>. 본 연구에 있어서는 패혈성 쇼크가 동반된 예에서 1일째 ET-1이 더 높은 결과를 보였다. 이러한 사실은 ET-1이 패혈증의 초기에서부터 혈역학적인 변화와 관련성이 있음을 보여주었고 병태생리적인 역할을 시사한다고 할 것이다. 신장, 장간막, 비장, 폐 등에 분포하는 혈관이 ET-1의 혈관수축 작용에 특히 민감하며, 패혈증에서 ET-1은 패동맥고혈압, 심장기능저하 및 다장기 부전 등을 일으키고, 특히 신부전과 관련이 있는 것으로 알려져 있는데 ET-1과 혈청 creatinine과는 유의한 상관성을 가지는 것으로 보고되고 있다<sup>10</sup>. 본 연구의 결과에서는 1일째, 7일째, 14일째에서 ET-1과 혈청 creatinine과의 유의한 상관성이 나타나 ET-1과 신기능 사이에는 높은 관련성이 있는 것을 알 수 있었다. 이때 한가지 유의할 점은 신부전에 의한 ET-1의 배출 저하에 의해서 혈중 농도가 증가할 수 있으므로 그러한 영향도 배제할 수는 없는 것으로 생각된다<sup>10</sup>. 패혈증 외에도 급성 심근경색증, 심부전, 폐동맥 고혈압, 지주막하 출혈 등의 경우에도 ET-1이 증가하는 것으로 알려져 있으므로 ET-1에 대한 임상적 연구 시에는 이러한 요인들의 여부를 고려해서 평가해야 할 것이다<sup>10</sup>. Groeneveld 등<sup>15</sup>은 패혈증 환자 중 사망군에서 ET-1이 증가하는 양상을 보인다고 하였다. 하지만 본 연구에서는 사망군이 생존군보다 높은 값을 보이기는 하였으나 두 군 모두에서 전반적으로 감소하는 양상을 보였다. Sanai 등<sup>19</sup>은 급성 호흡곤란 증후군이 동반된 패혈증 환자에서 ET-1이 현저히 증가하고 혈중 ET-1의 농도는  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  등의 산소화 지표와도 유의하게 연관되는 것으로 보고하였다. 본 연구에서는 급성 호흡곤란 증후군이 동반되었던 예에서 ET-1이 다소 높은 경향은 보였으나 예수

가 부족하였고 통계적 유의성은 없었다. 본 연구에서 측정된 혈중 ET-1의 농도가 다른 보고에 비하여 상대적으로 낮은 값을 보였는데 그러한 결과가 나타난 이유는 패혈증 환자가 임상적으로 경증인 예가 많았던 것이 한 원인일 것으로 사료된다. 그리고 ET-1 측정 시약은 애초에는 혈장을 검체로 하도록 권장하고 있는데 본 실험에서는 혈청을 이용하였기 때문에 다소 영향을 미칠 수는 있겠으나 시약 제작 회사에 문의한 결과 혈청에서 측정된 결과들도 혈장의 경우와 거의 유사하여 문제가 없는 것으로 나타났다는 공식 답변을 받았기 때문에 검체에 따른 영향은 거의 없을 것으로 생각된다.

IL-8은 전염증성 사이토카인의 하나로서 내독소나 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  등에 의해 내피세포나 단핵세포 등에서 유리되어 주로 호중구의 활성화, 이주 및 탈과립 등에 관여를 한다<sup>6-8, 20</sup>. 패혈증에 있어서 여러 가지 사이토카인들이 임상적 평가 및 예후 판정 인자로서 연구되었는데 보고에 따라 다양한 결과가 나타난 바 있는데 IL-8은 다른 전염증성 사이토카인에 비해서 상대적으로 늦게 유리되고 혈중으로 장시간에 걸쳐 분비되기 때문에 예후 인자로서 더 안정되고 유의한 지표인 것으로 보고되었다<sup>20, 21</sup>. IL-8은 실제로 임상적인 중증도, 예후 등과 상관성이 높은 것으로 보고되고 있으며, Hack 등<sup>7</sup>은 IL-8이 패혈성 쇼크를 동반한 경우에 더 높은 값을 보이고 혈압, 혈중 유산 농도, 백혈구수, 혈소판수 등의 혈액 및 혈액학적인 지표와도 유의한 상관성을 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 IL-8에 대한 분석에 있어서 유의한 결과가 나타나지 않았다. 환자군이 대조군보다 다소 높았고 패혈증 환자 중 사망군이 생존군보다 다소 증가되어 있기는 하였지만 모두 통계적인 유의성에 도달하지는 못하였다. 그러한 결과가 나타난 것은 패혈증 환자의 예수가 적고 개인에 따라 농도의 변이가 너무 큰 것이 주원인으로 나타났다. 혈중 사이토카인의 농도는 시간에 따라 변이가 있을 수 있기 때문에 하루에 1회 채혈을 해서 측정하는 것은 대표치로서 미흡하며, 또 염증 부위에서 유리되어 나온 사이토카인의 혈중 농도를 측정하는

것은 실제적인 국소적인 병소의 염증 상태를 정확히 반영해 주기에는 제한이 있기 때문에 혈중 농도 측정의 정확도와 의의에는 한계가 있는 것으로 생각된다. 실제로 기관지 폐포세척술과 같은 염증 병소에서 직접적으로 채취한 검체에서 측정한 사이토카인의 농도가 혈청 농도보다 더 유의한 값을 보였다는 연구결과도 보고된 바 있다<sup>22</sup>.

패혈증 환자에서 IL-8 자체의 분석에 있어서는 유의한 결과를 얻지는 못 하였지만 ET-1와의 상관성 분석에 있어서는 유의한 결과가 나타났다. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 등은 ET-1의 유리를 촉진하며, ET-1 또한 단핵세포에서 여러 가지 사이토카인의 유리를 촉진하는 것으로 알려져 있으나 패혈증의 병태생리에 있어서 상호 작용에 대해서는 아직 명확하게 알려져 있지는 않다<sup>23, 24</sup>. 패혈증에 있어서 전신적 염증 반응과 혈액학적인 변화는 동시에 활성화되고 서로의 작용에 영향을 미치므로 각 지표들은 그 절대적 농도나 변화 양상이 서로 상관성을 가질 것으로 예상할 수 있다. 패혈증 환자에서 여러 가지 전염증성 사이토카인들은 서로 상관성이 있는 것으로 보고된 바 있으며, ET-1과 사이토카인과의 상호관계에 대한 연구에 있어서는 TNF- $\alpha$  및 ET-1이 상관성이 있는 것으로 보고되었고, 최근에는 패혈증의 초기에 혈중 ET-1은 IL-6 및 IL-8과 유의한 상관성이 있다는 보고가 있었다<sup>23, 24</sup>. 본 연구에서도 염증반응의 유의한 지표로 알려져 있는 IL-8과 혈액학적인 지표인 ET-1을 측정하여 비교 분석을 해본 결과 1일째는 서로의 상관성이 다소 있는 것으로 경향은 나타났으나 통계적 유의성에 도달하지는 못 하였다. 특기할 만한 점은 14일째의 비교에 있어서 IL-8과 ET-1은 매우 높은 상관성을 보여주었다는 점인데 이러한 사실은 이전의 보고에서는 나타나지 않았던 점으로 발병 2주에까지도 이러한 매개인자 사이의 유의한 상관관계가 유지된다는 것을 보여주었다는 점에서 의의 있는 결과로 사료된다.

결론적으로 본 연구는 패혈증 환자에서 ET-1과 IL-8과 같은 매개인자들의 활성화 양상과 상호 관련성을 확인하였고, 임상적인 평가와 예후 판정 등에



있어서 혈중 농도 측정의 유용성을 제시해주었다고 할 것이다. 하지만 다소 미흡한 부분은 패혈증 환자의 예수가 적고 경증인 경우가 많아 실제적으로 혈액학적인 감시를 시행한 경우가 적었기 때문에 ET-1이 혈액학적인 지표임에도 불구하고 이러한 상관성 분석을 시행할 수가 없었다는 점으로 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 다각적인 분석과 비교가 필요한 것으로 생각된다.

## 요 약

### 배 경 :

패혈증의 병태생리에는 많은 인자들이 관여를 한다. 이중 ET-1은 혈관수축 및 다장기 부전 등을 초래하고 IL-8은 호중구 매개성 염증반응을 유도하는 역할을 하며, 임상적 지표로서도 유용성이 알려지고 있다. 본 연구는 패혈증 환자에서 ET-1과 IL-8의 혈중농도를 연속적으로 측정하여 변화 양상과 상호 관련성을 평가하고 임상적인 의의를 조사하고자 한다.

### 방 법 :

패혈증 환자 19예에서 1일, 3일, 7일, 14일에 연속적으로 채혈을 하였고 APACHE III 점수를 측정하였다. 혈청 검체에서 ET-1과 IL-8의 농도를 immunoassay 법으로 측정하였다.

### 결 과 :

패혈증 환자에서 정상 대조군에 비하여 혈청 ET-1이 유의하게 높았다. 패혈증 환자에 있어서 1일 및 7일 ET-1은 생존군보다 사망군에서 더 높았다. 패혈성 쇼크를 동반한 군에서 1일 ET-1이 높았으며, 혈청 ET-1은 혈청 creatinine과 1일, 7일, 14일에 유의한 상관성이 있었다. 혈청 ET-1과 IL-8 농도는 14일에서 유의한 상관성이 나타났다.

### 결 론 :

패혈증에 있어서 혈청 ET-1은 예후, 패혈성 쇼크, 신부전 등과 관련성이 있었고 IL-8과도 상관성을 보여 임상적인 평가 및 예후 인자로서 유의성을 보였다.

## 참 고 문 헌

1. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;143:1175-82.
2. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:227-42.
3. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Int Med* 1993;119:771-8.
4. Natanson C, Eichenholtz PW, Danner RL, Eichacker PQ, Hoffman WD, Kuo GC, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med* 1989;169:823-32.
5. Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, Connolly RJ, Dinarello CA. Interleukin-1 induces a shock-like state in rabbits. *J Clin Invest* 1988;81:1161-72.
6. Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  in the serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 1990;161:982-7.
7. Hack CE, Hart M, Strack van Schijndel RJM, Eerenberg AJM, Nuijens JH, Thijs LG, et al. Interleukin-8 in sepsis : Relation to shock and inflammatory mediators. *Infect Immunity* 1992; 60:2835-42.
8. Marty C, Misset B, Tamion F, Fitting C, Carlet J, Cavaillon JM. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of

- septic and nonseptic origin. *Crit Care Med* 1994; 22:673-9.
9. Roeneveld ABJ, Bronsveld W, Thijs LG. Hemodynamic determinants of mortality in human septic shock. *Surgery* 1986;99:140-52.
10. Tschaikowsky K, Sagner S, Lehnert N, Kaul M, Ritter J. Endothelin in septic patients : Effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. *Crit Care Med* 2000;28:1854-60.
11. Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:163-7.
12. Battistini B, Chailier P, D'Orleans-Juste P, Briere L, Sirois P. Growth regulatory properties of endothelins. *Peptides* 1993;14:385-99.
13. Pittet J, Morel D, Hensen A, Gunning K, Lacroix J, Suter PM, et al. Elevated plasma endothelin-1 concentrations are associated with the severity of illness in patients with sepsis. *Ann Surg* 1991;213:261-4.
14. Ahlborg G, Lundberg JM. Nitric oxide-endothelin-1 interaction in humans. *J Appl Physiol* 1997; 82:1593-600.
15. Groeneveld ABJ, Hartemink KJ, de Groot MCM, Visser J, Thijs LG. Circulating endothelin and nitrate-nitrite relate to hemodynamic and metabolic variables in human septic shock. *Shock* 1999;11: 160-6.
16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
17. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system ; Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991;100:1619-36.
18. Anontuur JA, Boomsma F, van den Meiracker AH, de Jong FH, Bruining HA. Endothelin-1 and blood pressure after inhibition of nitric oxide synthesis in human septic shock. *Circulation* 1999;99:271-5.
19. Sanai L, Haynes WG, MacKenzie A, Grant IS, Webb DJ. Endothelin production in sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1996;22:52-6.
20. Willems J, Joniau M, Cinque S, van Damme J. Human granulocyte chemotactic peptide (IL-8) as a specific neutrophil degranulator : Comparison with other monokines. *Immunology* 1989;67: 540-2.
21. Friedland JS, Porter JC, Daryanani S, Bland JM, Screaton NJ, Vesely MJJ, et al. Plasma proinflammatory cytokine concentrations, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) III scores and survival in patients in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1996;24:1775-81.
22. Rodriguez JL, Miller CG, DeForge LE, Kelty L, Shanley CJ, Bartlett RH, et al. Local production of interleukin-8 is associated with nosocomial pneumonia. *J Trauma* 1992;33:74-82.
23. Takajawa T, Endo S, Nakae H, Kikichi M, Suzuki T, Inada K, et al. Plasma levels of TNF- $\alpha$ , endothelin-1 and thrombomodulin in patients with sepsis. *Res Com Chem Pathol Pharmacol* 1994;84:261-9.
24. Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:163-7.