

레이노드 현상에서 수지혈류 측정에 관한 연구

서울대학교 의과대학 내과학교실

임상무 · 정준기 · 이명철
최성재 · 고창순

외과학교실

김 상 중

= Abstract =

Measurement of Finger Blood Flow in Raynaud's Phenomenon by Radionuclide Angiography

Sang Moo Lim, M.D., June-Key Chung, M.D., Myung Chul Lee, M.D.
Sang Joon Kim, M.D.*, Sung Jae Choi, M.D. and Chang-Soon Koh, M.D.

Department of Internal Medicine and Surgery College of Medicine,
Seoul National University*

In Raynaud's phenomenon, the authors measured finger blood flow after ice water exposure by analyzing the time activity curve of radionuclide angiography on both hands. The results were as follows:

- 1) The digital blood flow did not decrease after ice water exposure in normal subjects.
- 2) In the patients with Raynaud's phenomenon, there were two groups: the one had decreased digital blood flow after cold exposure, and the other had paradoxically increased digital blood flow after cold exposure.
- 3) There was no difference in the digital blood flow of hand in room temperature between the normal and the patients with reduced digital blood flow after cold exposure, but the digital blood flow of the hand in room temperature was markedly reduced in the patients with paradoxically increased flow after cold exposure.
- 4) In the static image the difference was not significant in comparison with the dynamic study, because it represents pooling of the blood in the vein rather than flow.
- 5) After the treatment with nifedipine, the digital blood flow increased.

In conclusion, the radionuclide angiography was useful in measuring the digital blood flow in Raynaud's phenomenon, and further studies with various drugs is expected.

서 론

Raynaud¹⁾가 1862년 手指端에서 발작적, 혈관수축성

*이 논문은 1987년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어진 것임.

허혈 (episodic vasospastic ischemia)을 보고한 이래 冷溫 또는 정서적 자극에 의해 手指에 창백, 청색증, 發赤이 차례로 나타나는 현상을 Raynaud현상이라 불려왔으며, 이는 수지세동맥의 痙攣收縮(spastic constiction)에 의한 혈류의 지연에 의한 것으로 알려져 있다. 이러한 현상에 이상감각과 동통이 수반되며, 장기간 반

복되는 경우, 手指硬化症(sclerodactyly) 手指端의 괴양 또는 壞疽도(gangrene)도 나타난다²⁾. 이러한 手指血流的 조절에 관여하는 인자로는 內因血管緊張度(intrinsic vascular tone³⁾), 고감신경계^{4,5)}, 혈액점도⁶⁻⁹⁾, 체액성분^{10,11)}등이 있다. 특히 手足의 피부혈관들은 adrenergic vasoconstrictor fiber에 의해서만 신경지배를 받기 때문에, 교감신경절제후¹²⁾ 신경성 혈관확장(neurogenic vasodilation)이 일어나며, 두부, 경부동체의 냉각에 의해서도 手指血流的 감소가 초래되기도 한다. 그러나 수개월 후에는 피부혈관의 vasoconstrictor tone이 돌아오는 현상도 관찰되어 있어, 정확한 병태기전의 규명을 위해 많은 연구가 있어왔으며, 이러한 연구의 방법에도 많은 발전이 있어, Peacock등⁴⁾은 venous occlusion plethysmography를 사용하여 세동맥의 구조적 이상이 없음을 주장하였고, Hillestad¹³⁾은 같은 방법으로 국소 체온의 감소에 따라 혈류가 감소하나 과냉각후에 cold vasodilation이 있음을 관찰하였고, Coffman 등¹⁴⁾은 plethysmography와 Na¹³¹I의 finger tip pad에 주사 후 제거율을 관찰하여 Raynaud 현상이 있는 환자에서 모세혈관의 혈류가 감소되어 있으며 냉각에 의하여 정상에서 보다 현저하게 감소함을 보고하였다. Nielson 등^{15,16)}은 수지의 수축기혈압을 측정하여 Raynaud 현상이 있는 환자에서 냉각에 의해 수지동맥의 폐쇄가 일어남을 관찰하였고, Clifford 등¹⁷⁾은 요골동맥(radial artery)의 Doppler ultrasound에 의한 pulsatile index를 infrared radiometry에 의한 손의 온도와 함께 측정하여

Prostaglandin E₁이 수지관류를 개선함을 보고하였으며 이후 여러가지 치료약제의 효과관정에 이러한 방법들을 사용한 많은 연구가 있어왔다. 그러나 이러한 doppler ulerasound나 plethysmography등은 그 측정가능 영역에 제한이 있어, closing temperature이하에서의 手術血流的 평가할 수 없다. 반면 방사성동위원소를 이용한 혈관조영술의 시간-방사능곡선의 분석으로 쉽고, 예민하게 手指血流的 측정할 수 있어, 저자들은 정상인과 Raynaud 현상이 있는 환자를 대상으로 국소냉각에 의한 手指血流的 변화를 관찰하고자 다음과 같은 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

정상대조군으로 Raynaud현상의 경험이 없는 23~52세의 자원 남녀 9명을 대상으로 하였다. Raynaud 현상이 있는 환자군은 34명(남자 5명, 여자 29명)으로 연령 분포는 22~57세로 질병종류는 Table 1과 같고 disease 각 1명씩이었다.

2. 검사방법

한쪽 손을 0°C의 냉수에 30초 담근후 및 반대쪽 손은 실온에 방치후 양손을 gamma camera의 detector 위에 올려놓고 modified in vivo method로 표지된 ^{99m}Tc-RBC 20 mCi를 blous주사하여 frame당 1초 간격으

Table 1. Indices of the Digital Blood Flow in Normal and the Patients with Raynaud's Phenomenon

	Dynamic study							Static study
	Slope		Peak		Slope X peak			
	cold	room	cold	room	cold	room	cold/room	
Normal								
Mean	0.97	1.43	1.52	1.77	1.77	3.50	0.81	0.96
S. D.	0.63	1.25	0.64	1.06	1.79	4.79	0.40	0.15
Patients with Raynaud's phenomenon								
Group 1								
Mean	0.41***	1.14	0.52****	1.11	0.28**	1.81	0.37*	0.70
S. D.	0.31	0.93	0.36	0.79	0.50	2.49	0.39	0.40
Group 2								
Mean	1.62	0.62***	1.69	0.81***	3.19	0.63****	6.18****	1.55****
S. D.	1.26	0.49	0.79	0.50	2.99	0.72	3.31	0.46

* : 0.05, ** : 0.01 *** : 0.005 **** : 0.001

로 60초간 DEC회사의 PDP 11/34 computer에 영상을 수록한 후 다시 30초간 0°C의 냉수에 같은 손을 담근 후 gamma camera의 detector위에 양손을 올려놓고 정적 영상을 5분간 computer에 수록하였다.

Computer의 image에서 관심영역(Region of interest : ROI)을 양손의 2, 3, 4번째 손가락에 같은 면적으로 각각 설정하여 dynamic study의 시간-방사능 곡선을 얻었고, 같은 ROI를 이용하여 static image의 count를 얻었다(Fig. 1). 손목 부위에 일정한 면적의 ROI를 설정하여 양손의 조건의 차이를 교정하였다. Dynamic study의 시간-방사능 곡선에서 initial up-slope와 plateau가 관찰되었는데, 이것을 one-compartment model에 방사성동위원소가 유입될 경우로 가정하여 plateau의 count(peak)를 vascular volume index로 삼고 up-slope의 기울기를 flow rate index로 이용하여

slope와 peak의 곱을 flow index로 하였으며 냉수에 담긴 손과 실온에 있던 손의 측정치의 비를 구하였다(Fig. 2).

일부 환자에서는 nifedipine을 일일 30 mg씩 투여하고 4주 후 추적검사를 시행하였다.

성 적

정상인에서는 냉수에 노출 후 실온에서와 dynamic study의 slope, peak 및 slope×peak와 static study의 count에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Raynaud 현상이 있는 환자군의 냉각된 손과 실온하의 손의 peak의 관계를 도시하면, 실온하의 손보다 냉각된 손이 유의하게 감소된 군(1군)과($p < 0.001$), 실온하의 손이 정상치보다 유의하게 감소하며($p < 0.01$) 냉

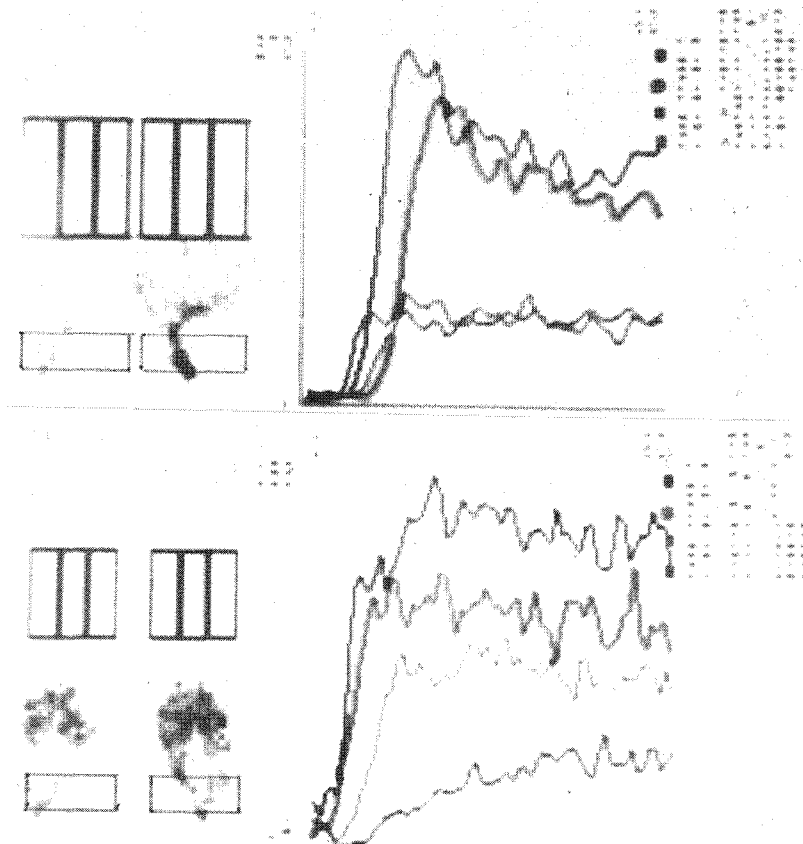


Fig. 1. Region of interest and time-activity curve of both sides hand and wrist, upper ; normal subject. Lower ; patient with Raynaud's phenomenon. Radionuclide Angiography using $^{99m}\text{Tc-RBC}$.

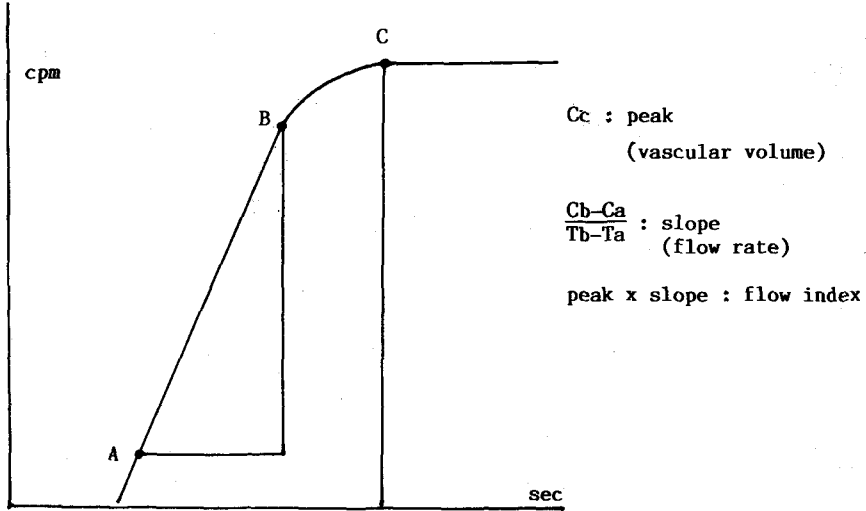


Fig. 2. Indices of hemodynamics by means of radionuclide time-activity curve analysis.

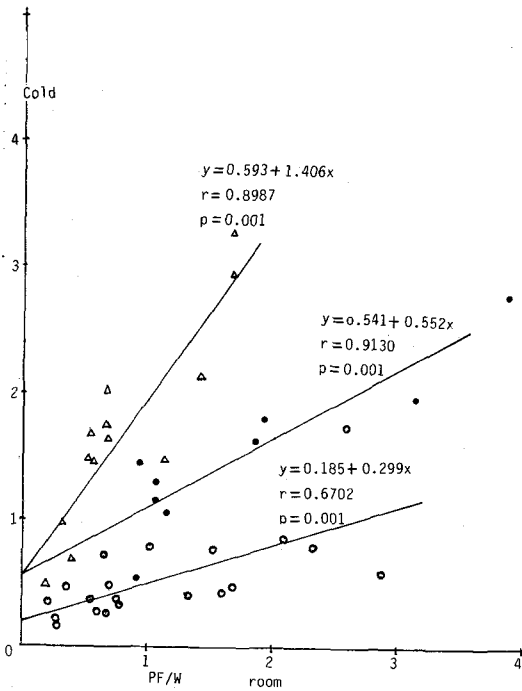


Fig. 3. Correlation of peak between room-air hand and cold-exposed hand in normal subjects and patients with Raynaud's phenomenon.

각된 손은 역설적으로 증가된 군(2군)으로 구별이 되며 양손의 slope와 slope×peak에서도 같은 현상을 관찰할 수 있었다(Fig. 4, 5). 이 두군을 분리하여 정상치와 비

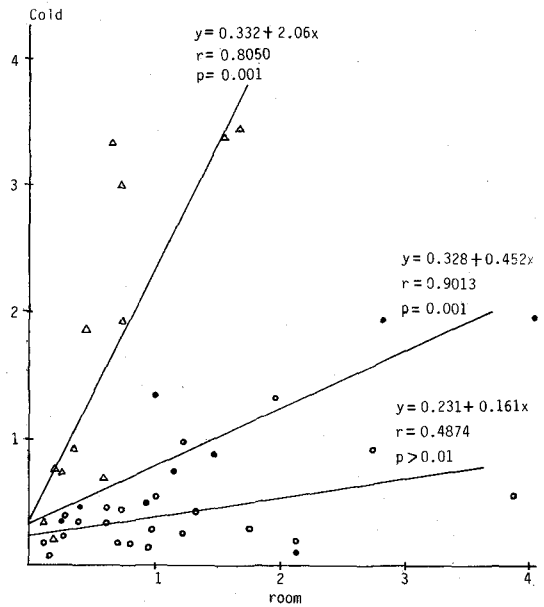


Fig. 4. Correlation of slope between room-air hand and cold-exposed hand in normal subjects and patients with Raynaud's phenomenon.

교한 결과, 실온하의 손의 측정치가 정상대조군과 차이가 없는 군(1군)에서는 냉각후 유의하게 감소하며, 실온하의 측정치가 정상대조군에 비해 유의한 차이가 있는 군(2군)에서는 냉각후 역설적으로 증가함을 알 수 있었다 (Table 1, Fig. 6~8).

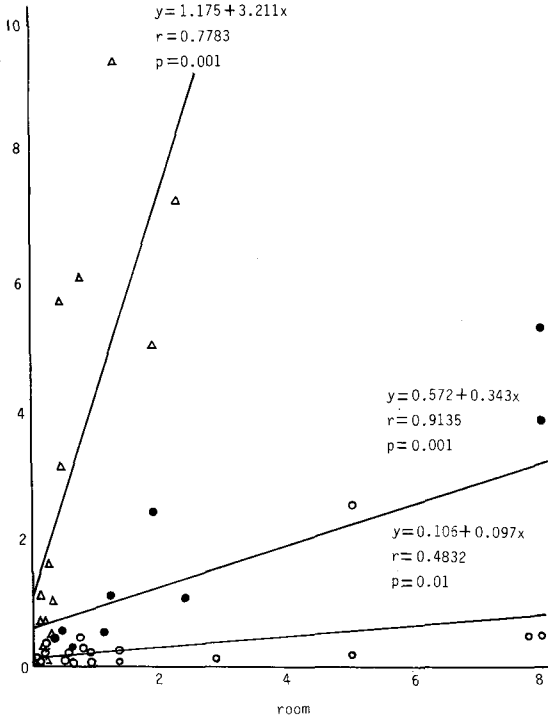


Fig. 5. Correlation of slope x peak between room-air hand and cold-exposed hand in normal subjects and patients with Raynaud's phenomenon.

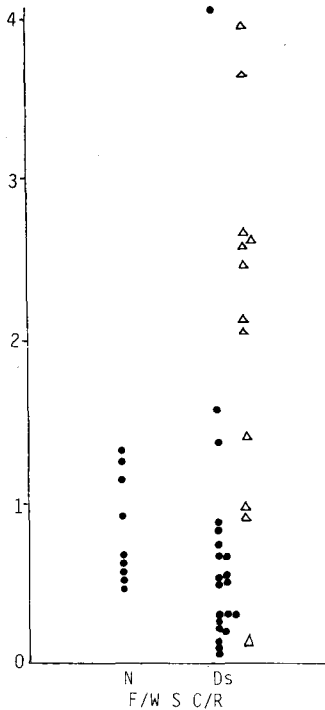


Fig. 6. Difference of slope ratio in dynamic study.

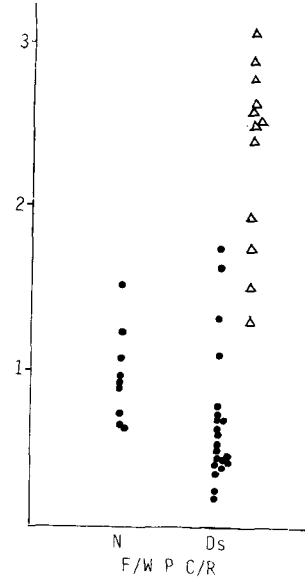


Fig. 7. Difference of peak ratio in dynamic study.

Static study에서의 양손의 방사능의 차이는 정상대조군 및 환자 1군에서는 유의하지 않았으며 환자 2군에서는 유의하게 냉각후 증가하였다($p < 0.001$, Table 1, Fig. 9).

Nifedipine 투여 후의 변화는 case 1과 2는 slope와 peak 및 slope x peak의 양손에 비가 모두 증가하였으며, case 3에서는 투약 후 모두 감소하였다가 정상범위로 증가하였다(Fig. 10).

고 안

국소혈류의 측정에 radioactive sodium의 국소제거율을 관찰한 Kety¹⁸⁾는 조직이 균일하고, 추적자의 농도 차이가 없으며, 혈액과 조직간의 평형이 즉시 일어나고, 추적자가 혈류에 의해서만 제거될 때 $\frac{dq(t)}{dt} = -\frac{F}{\lambda V_i} q(t)$ 의 관계를 제시하였다. 이때의 q는 추적자의 양, t는 시간, F는 혈류, V_i 는 조직의 용적을 나타내며 λ 는 조직과 혈액 간의 평형상수이며 여기서 혈류는 국소제거율과 조직 용적의 곱으로 표시될 수 있음을 알 수 있다. Meier 등¹⁹⁾은 추적자의 순간 주사 후 시간-농도 곡선의 특성이 추적자가 감지되기 전에 시간의 지연이 있고, 농도의 상승이 최고치에 도달할 때 곡선의 둔화가 있으며, 재순환이 없는 한 농도가 영으로 감소되며 $q_0 \int h(t) dt =$

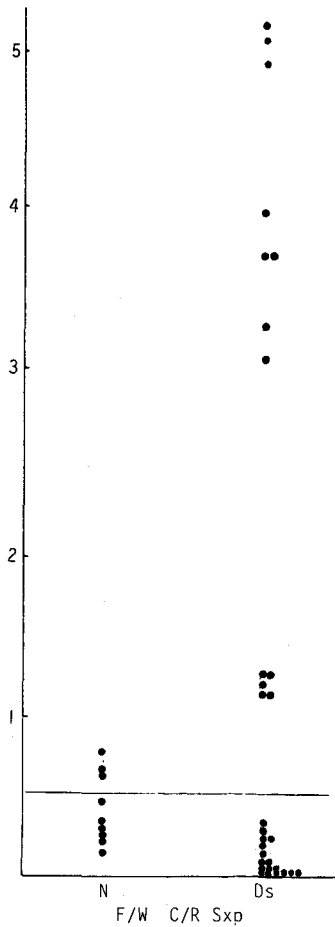


Fig. 8. Difference of slope x peak ratio in dynamic study.

F · C(t)dt의 관계가 있어 transit time의 frequency function h(t)는 $h(t) = \frac{F}{Q_0} C(t)$ 이고 cumulative frequency function h(t)는 $H(t) = \int_0^t h(\tau) d\tau$ 라 하면 $\lim_{t \rightarrow \infty} H(t) = 1$ 이다. 이러한 관계를 Todo등²⁰은 심부전증 등에서 forearm에 occlusion cuff를 사용하여 Blood flow = $\frac{\text{initial slope} \times \text{measured forearm volume}}{\text{corrected blood activity}}$ 라는 관계식을 유도하여 사용하고 있다. 저자들의 사용한

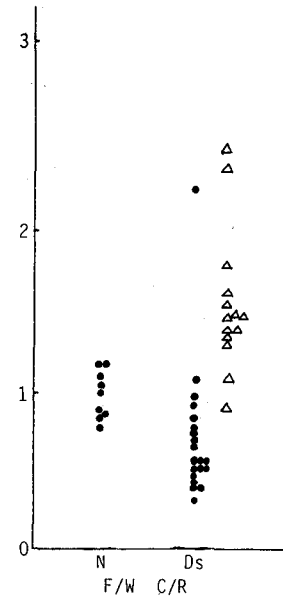


Fig. 9. Difference of venous pooling in static study.

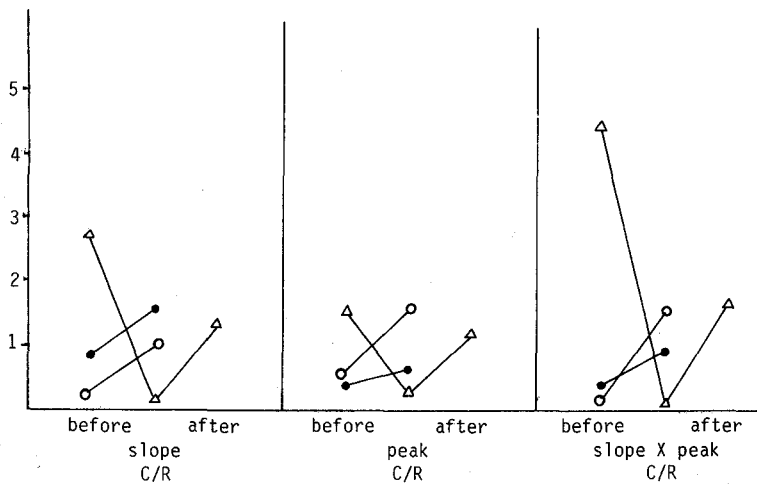


Fig. 10. Cases with nifedipine treatment.

dynamic study의 slope, peak 등의 지수들도 같은 개념을 이용한 것이며, 양손의 비교 및 손목과의 비에 의하여 상수부분을 제거한 것이다. 혈액의 약 2/3가 모세혈관 이후의 정맥에 정체하므로 정적영상에서의 측정치들이 혈류를 반영하지 못함은 당연한 것으로 생각된다.

Raynaud 현상의 병태생리는 Raynaud가 교감신경계의 과활성을 주장한 이래 수지동맥벽의 국소이상, 수지혈관 내의 반복적인 혈관내 응고, 혈액의 점성 증가 등이 거론되나, 저자들의 결과에서 한 손의 냉각시 실온하의 수지혈류가 유지되는 군과 현저히 감소된 군으로 나뉘는 질병의 진행정도에 따라 혈관벽의 반응이 국소적으로 항진된 경우와 전신적으로 항진된 것을 생각할 수 있으며, 역설적으로 실온에서 수지혈류가 감소된 상태에서 즉 혈관벽에 구조적 변화가 온 경우, 냉각후 혈관확장이 일어나는 것도 가능하며, 이러한 군의 환자를 실온에서 측정후 한 손을 냉각시켜 재측정했을 때의 결과와 비교한다면 좀 더 명확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

Raynaud 현상에 사용하는 약제로는 reserpine^{4,21)}, guanethidine²²⁾, methyl dopa, phenoxybenzamine 등의 교감신경차단제와 thromboxane 합성 억제제인 Dazoxiben^{23,24)}, serotonin receptor blocker인 Ketanserin^{25,26)}, 칼슘길항제인 nifedipine²¹⁾ 등이 있으며 이들의 사용 전 후에 수지혈류의 변화를 관찰한 많은 보고들이 있다.

Calcium channel blocker인 nifedipine을 투여한 환자에서의 변화는 환자의 증세 호전을 객관적으로 나타내 주는 것이며, 질병이 진행된 상태에서 혈류의 개선에 따라 냉각 시의 역설적 혈류증가가 없어지고 그 후 혈류의 정상화가 이루어지는 것으로 생각되어, 질병이 심한 상태에서 냉각후 역설적 혈류증가가 나타나는 것으로 해석할 수 있다. 이러한 관찰은 향후 여러 약제의 효과판정에 저자들의 방법이 유용할 것임을 시사한다.

결 론

Raynaud 현상에서 냉각에 의한 수지혈류의 변화를 radionuclide angiography와 시간-방사능 곡선의 분석에 의하여 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 정상인에서는 냉각후 실온에서 보다 수지혈류가 유의하게 감소하지 않았다.

2) Raynaud 현상이 있는 환자군은 냉각후 실온에서 보다 수지혈류가 유의하게 감소하는 군과 역설적으로 증가하는 군으로 나뉘었다.

3) 냉각의 수지혈류가 감소하는 군의 실온하의 수지혈류는 정상대조군과 유의한 차이는 없었으나, 냉각후 역설적으로 증가한 군의 실온하의 수지혈류는 정상대조군보다 유의한 감소를 보였으며 이는 혈류장애의 정도가 심한 것으로 생각되었다.

4) 정적 영상에서의 변화는 동적영상에서보다 현저하지 않았으며 이는 측정치가 혈류의 변화가 아닌, 점막내 정체 혈액 용적의 변화인 때문으로 생각되었다.

5) Nifedipine 투여 후 수지혈류의 개선이 관찰되었다.

이상에서 radionuclide angiography에 의한 수지혈류의 측정이 간단하고 예민하게 Raynaud 현상의 객관적 평가에 이용될 수 있음을 알 수 있었으며, 앞으로 각종 치료약제의 효과 판정 및 병태생리에 관한 많은 연구가 진행될 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Raynaud M: *Local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities. M.D. Thesis for selected monograph, New Sydenham Society, London 1888, 1862*
- 2) Halperin JL, Coffman JD: *Pathophysiology of Raynaud's disease. Arch Int Med 139:89-92, 1979*
- 3) Lewis T: *Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of the circulation on the fingers: A variety of Raynaud's disease. Heart 157:101, 1929*
- 4) Peacock JH: *Peripheral venous blood concentration of epinephrine and norepinephrine in primary Raynaud's disease. Circ Res 7:821-827, 1959*
- 5) Jamieson GG, Ludbrook J, Wilson A: *Cold hypersensitivity in Raynaud's phenomenon. Circulation 44: 254-264, 1971*
- 6) Pringle R, Walder DN, Weaver JPA: *Blood viscosity and Raynaud's disease. Lancet 1:1086, 1965.*
- 7) Caputi CA, De Carolis G: *Peripheral vascular disease: Flow studies and clinical results after isovolemic hemodilution-case reports. Angiology 124-127, 1986*
- 8) Govle KB, Dormandy JA: *Abnormal blood viscosity*

- in Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1:1317-1318, 1976
- 9) Jahnsen T, Nieison SL, Skovborg F: *Blood viscosity and local response to cold in primary Raynaud's phenomenon. Lancet* 2:1001-1002, 1977
 - 10) Halpern A, Kuhn PH, Shaftel HE, et al: *Raynaud's disease. Raynaud's phenomenon and serotonin. Angiology* 11:151-167, 1960
 - 11) Marshall RJ, Shepherd JT, Thompson ID: *Vascular responses in patients with high serum titres of cold agglutinins. Clin Sci* 12:255-263, 1953
 - 12) Gifford RW, Hines EA, Craig WM: *Sympathectomy for Raynaud's phenomenon. Circulation* 17:5-13, 1958
 - 13) Hillestad L: *Bloodflow in vascular disorders. Acta med Scand* 188:185-189, 1970
 - 14) Coffman JD, Cohen AS: *Total and capillary fingertip blood flow in Raynaud's phenomenon. N Eng J Med* 285:259-263, 1971
 - 15) Nielsen SL, Lassen NA: *Measurement of digital blood pressure after local cooling. J Appl Physiol Resp Envir Exerc Physiol* 43:901-910, 1977
 - 16) Nielsen, SL, Raynaud phenomena and finger systolic pressure during cooling. *Scand J Clin Lab Invest* 38:765-770, 1978
 - 17) Clifford P C, Martin MFR, Sheddon EJ Kirby JD, Baird RN, Dieppe PA: *Treatment of vasospastic disease with Prostaglandin E1.*
 - 18) Kety, S.S: *Measurement of regional circulation by the local clearance of radioactive sodium. Am. Heart J.* 38:321, 1949
 - 19) Meler R, Zieri er K I: *On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. I Appl Physiol* 6:731, 1954
 - 20) Todo Y, Tanimoto M, Yamamoto T, Iwasaki T: *Radionuclide assesement of peripheral hemodynamics: A new techuique for measurement of forearm blood volume and flow. J Nucl Med* 27:192-197, 1986
 - 21) Kontos HA, Wasserman AJ: *Effect of reserpine in Raynaud's phenomenon. Circulation* 39:259-266, 1969
 - 22) Coffman JD: *The attenuation by reserpine or guanethidine of the cutaneous vasoconstriction caused by tobacco smoking. Am Heart J* 74:229-234, 1967
 - 23) Coffman JD, Rasmussen HM: *Effect of thromboxane synthetase inhibition in Raynaud's phenomenon. Clin Pharmacol Ther* 369-373, 1984
 - 24) Luderer JR, Nicholas GG, Neumyer MM Riley DL, Vary JE, Garcia G, Schneck DW: *Dazoxiben, a thromboxane synthetase inhibitor, in Raynand's phenomenon. Clin Pharmacol Ther* 105-115, 1984
 - 25) Seibold JR, Jageneau AHM: *Treatment of Raynaud's Phenomenon with Ketanserin, a selective antagonist of the Serotonine (5-HT2) receptor. Arthritis and Rheumatism* 27:139-146, 1984
 - 26) Roald OK, Sæm E: *Treatment of Raynaud's phenomenon with ketanserin in patients with connective tissue disorders. Br Med J* 289:577-579, 1984
 - 27) Rodeheffer RJ, Rommer JA, Wigley F Smith CR: *Controlled double-blind trial of nifedipine in the Treatment of Raynaud's pheuomenon. N Eug J Med* 308:880-883, 1983