

피부경화증의 발병기전

조소연^{1,2} · 정진호²

서울대학교 보라매병원 피부과¹, 서울대학교 의과대학 피부과학교실²

Pathogenesis of Scleroderma

Soyun Cho^{1,2} and Jin Ho Chung²

Department of Dermatology, ¹Boram Hospital, ²Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Scleroderma is a heterogeneous group of disorders in which vascular and immunological disturbances lead to tissue fibrosis. Systemic sclerosis and limited cutaneous forms share similar pathogenesis: vascular endothelial damage followed by upregulation of adhesion molecules and chemotactic cytokines causes inflammatory cell recruitment and infiltration through endothelium to extracellular matrix. Subsequent activation of TGF- β pathway and other factors including CTGF, IL-1, IL-4, IL-6, endothelin-1 and TIMP-1 leads to activation of fibroblasts and overproduction of collagen. Endothelin-1 and PDGF cause transdifferentiation of vascular smooth muscle cells to myofibroblasts, which leads to narrowing of vessel lumen.

Key words : Scleroderma, Pathogenesis, TGF- β , Collagen

서 론

피부경화증 (scleroderma)은 인구 만 명당 1-2명의 유병률을 갖는 드문 질환으로, 혈관 매개, 면역 매개 등 다수의 분자 신호전달경로의 이상에 의해 결체조직의 병적 리모델링이 일어나 섬유증이 초래되는 만성 자가면역질환군이다. 자가면역질환은 유전적 소인이 있는 개인에 외부적 방악요인이 작용하여 발생하며, 피부경화증에서는 어떤 자극에 의해 혈관손상과 면역학적 활성이 일어나고 그 결과로 피부 등의 장기에 섬유화가 발생한다. 피부와 피하지방에 국한되는 국소형 (localized scleroderma, morphea)과 내부장기를 침범하는 전신형 (systemic sclerosis, SSc) 증후군들로 나눌 수 있는데, 국소형 피부경화증의 임상 양상은 전신형과 달리 손발가락경화증 (sclerodactyly), 입주변 침범이 없고 Raynaud 현상이나 손발톱주위 혈관확장이 없는 점이 특징이다¹. 전신형과 국소형 피부경화증 그리고 최근 gadolinium에 의한 것으로 밝혀진 신원성 전신섬유증의

발병기전에 대해 논하고자 한다.

본 론

1. 전신 피부경화증 (systemic sclerosis)

피부경화증에서 말단 장기에 손상을 일으키는 기전과 임상양상은 크게 3가지인데, 초기 질환은 염증의 증가와 부종이 특징이며 “puffy”한 손가락과 폐사이질 섬유증에 선행되는 폐포염이 포함된다. 두 번째는 내피세포 손상으로, 가장 위중한 후유증인 폐동맥고혈압과 신 발증(renal crisis)을 야기한다. 세 번째는 섬유모세포의 비정상적 활성화이며 심한 피부경화를 초래한다². 이 세 가지 기전은 함께 작용할 것으로 생각되는데, 혈관내피의 염증이 혈관병증을 일으키게 되면 혈관수축과 재관류가 반복되어 일회성 혹은 지속성 조직 허혈이 진행되고 동시에 부적합한 면역학적 반응과 복구가 일어난다. 이러한 병태생리 기전의 조화는 chemokine과 cytokine을 통한 세포간 교차대화에

의해 가능하다. 면역계와 혈관계의 상호작용에 의해 섬유모세포가 증식하고 아교질이 침착되며 면역활성이 계속 더 진행³하는 악순환은 직간접적인 유전적 소인^{4,5}과 환경요인⁶⁻⁹의 배경에서 발생한다.

1) 혈관병증

내피세포 손상과 혈관 기능이상은 전신성 피부경화증의 가장 초기 변화 중 하나로 생각된다¹⁰. 내피세포 손상에 관여하는 부착분자와 세포독성인자들에는 plasma factor VIII (von Willebrand factor), platelet-derived growth factor (PDGF), granzyme A, vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), endothelin 1 (ET-1)이 있다¹¹. 어떤 연구자들은 혈관형성의 결함에 의한 미흡한 혈관복구가 피부경화증의 병인에 관여한다고 주장한다¹². 질환초기에 이환된 조직으로 백혈구 유입이 증가하고 백혈구-섬유모세포 상호작용이 증가하는데, 활성화된 림프구가 transforming growth factor (TGF)- β 와 같은 성장인자를 분비하면 내피세포가 손상을 입어 major histocompatibility complex, ICAM-1을 표현하게 되고, connective tissue growth factor (CTGF)를 활성화시켜 세포외기질과 PDGF 생산을 증가시킨다. 증가된 PDGF는 내피세포 증식을 증가시키고 정상적으로 혈관신생을 유도하는 vascular endothelial growth factor (VEGF)를 감소시킨다¹³. 원인이 면역학적 자극이건 허혈-재관류 손상이건 혹은 다른 경로에 의한 것이건 간에 내피세포 손상은 혈관수축제인 ET-1 생산 증가와 혈관확장제인 prostacyclin 방출저하로 이어져서 폐동맥고혈압에서 볼 수 있듯이 혈관확장인자와 혈관수축인자의 불균형을 초래한다¹⁰. ET-1은 내피세포에서 분비되며 강력한 혈관수축작용, VEGF 상향조절, 세포증식, 혈관리모델링 등의 효과를 나타낸다¹⁴. ET-1은 질환의 초기와 후기에 모두 발현되며, PDGF와 함께 작용하여 섬유모세포와 혈관 평활근 세포를 근섬유모세포의 표현형으로 변화시킨다¹⁵. 근섬유모세포에 의해 혈관내막이 증식하면 혈관강이 좁아지게 된다¹. ET-1은 섬유모세포에서는 ICAM-1 발현과 아교질 생산을 증가시킨다¹⁶. 전신경화증에서는 matrix metalloproteinase (MMP)/tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) cascade의 조절장애로 인해 MMP, 특히 MMP-2가 증가하는데 이는 ET 전구물질을 활성화시켜 질환을 악화시킬 수 있다¹⁷.

전신경화증에서 혈관형성을 유도하는 VCAM-1, ET-1, VEGF, E-selectin, P-selectin, TNF- α , IL-8 등이 증가되어 있음에도 불구하고 역설적으로 혈관형성부전이 발생하여

손상된 혈관을 대체하지 못해 모세혈관 밀도가 감소하고, 그 결과 손가락끝 피부의 허혈성 궤양 등이 발생하는데¹⁸, 이런 모순은 특정 세포부착분자와 cytokine이 본 질환의 초기 염증기와 후기 섬유화 시기에 각기 다른 역할을 하기 때문으로 설명되고 있다¹⁴. 혈관형성에는 골수에서 비롯된 순환 내피세포전구물질이 필수적인데 이들은 특징적인 표지자인 CD34, CD133, 제2형 VEGF 수용체를 표현하므로 이들 표지자로 검사한 결과 피부경화증 환자에서 순환 내피세포전구물질의 숫자가 현저히 감소되어 있고 이들은 정상 대조군에 비해 혈관형성유도인자에 의한 성숙가능성이 저하되어 있다¹².

2) 염증과 자가면역질환

혈관내피세포 손상은 세균이나 바이러스 감염, 반응성 산소종의 비정상적 조절을 통한 산화스트레스, 저산소증, 거친 혈행, 담배와 같은 환경적 자극물질, 고지혈증 등의 다양한 기전에 의해 발생하며, 이런 인자들은 모두 염증반응과 내피세포 활성화를 일으킨다¹⁹. 전신경화증 환자들은 흔히 피부섬유증이 발생하기 수 년 전부터 Raynaud 현상 같은 혈관병증의 징후를 나타내는데, 혈관의 변화는 흔히 선천 및 후천면역반응을 모두 자극해서 B세포와 T세포가 활성화되고 자가항체도 생산되는 결과를 초래한다¹⁷. 혈관손상에 이어 혈관 리모델링에 관여하는 ET-1, CTGF, TGF- β 등과 기질 리모델링에 관여하는 MMP, TIMP 등이 내피세포에서 과도하게 생성되는데^{20,21}, 이들은 또한 TNF, IL, chemokine와 같은 염증 매개체들의 활성화와 기능도 조절한다¹⁷. ET-1에 의해 섬유모세포에서 발현이 증가된 ICAM-1은 T세포와 섬유모세포의 상호작용을 증가시키므로, ET-1은 초기 염증기에 혈관의 조직으로의 백혈구 유입에 중요한 역할을 한다. 또한 ET-1에 의한 섬유모세포의 ICAM-1 발현은 NF- κ B에 의해 매개되므로 ET-1은 염증유발인자로도 작용한다²².

피부경화증에서의 혈청학적 연관성은 전보다 많이 밝혀져 있다(Table 1)²³. Anti-RNA polymerase I, II 반응성은 피부경화증에서 신장위기의 단독 위험인자인 반면 anti-topoisomerase-1 (Scl-70)은 아니다. 사이질폐섬유증에서 anti-topoisomerase-1 양성빈도가 증가한다. Antifibrillarin은 특히 미만성 피부경화증에서 안 좋은 예후인자다. 피부경화증에서 폐동맥고혈압이 흔히 발생하는데, 이는 anticentromere 항체 (ACA)와 antifibrillarin 활성화와 관련이 있다. 혈청학적으로 정의된 아형들은 다른 임상소견과 함께 사용할 경우 위험도 층화에 도움이 될 수 있다. U3-RNP, U1-RNP, Scl-70은 흑인에서 더 빈번하고 ACA는 고령의

백인 여성에서 더 흔하다. 근육의 염증은 U1-RNP와 U3-RNP 양성 환자에서 나타났고, 손가락끝 궤양과 손가락 말단부 혈관흡수는 ACA, Scl-70 항체 양성 환자에서 더 흔했다. 폐동맥고혈압은 주로 ACA 양성 환자에서, 폐섬유증은 Scl-70 양성 환자에서 나타났다. 이 두 가지의 폐질환 모두 핵소체항체, Th/To, U3-RNP 양성일 때 발생했다. 국한성 피부경화증 (limited SSc)에서는 Th/To가 감소한 환자가 ACA 환자보다 생존율이 낮았고, 미만성 피부경화증 (diffuse SSc)에서는 anti-RNP-Pol III 양성 환자가 생존율이 가장 높았다²⁴.

Table 1. Autoantibodies and disease associations in systemic sclerosis

Autoantibody	Clinical association
Anticentromere	Limited cutaneous SSc Isolated pulmonary arterial hypertension GI disease Overlap mostly with Sjogren's syndrome (SS), in part with rheumatoid arthritis and/or primary biliary cirrhosis (PBC)
Anti Scl-70 (Antitopoisomerase)	Lung fibrosis Diffuse cutaneous SSc
Anti-RNA pol I, III	Renal disease Diffuse cutaneous SSc
Anti-Fibrillar (U3-RNP)	Pulmonary hypertension (PH) Myositis Renal crisis
Anti-Pm-Scl	Polymyositis Lung fibrosis
Anti-U1-RNP	Overlap features of SLE Polymyositis Arthritis
Anti-Th/To	PH in limited SSc

3) 섬유화

질환 후기에는 염증은 감소하고 섬유화가 주된 임상양상으로, 피부가 두꺼워지고 사이질폐섬유증, 소화기와 신장의 질환이 발생한다. TGF-β 유전자 발현에 의해 제1, 3형 아교질이 증가하는데, 그 중 제1형이 가장 주된 아형이다²⁵⁻²⁷. 섬유화에는 cytokine인 TGF-β, ET-1과 CTGF가 가장 중요한 역할을 하는데²⁸, TGF-β는 세포성장, 자멸사, 분화를 촉진하고 아교질과 기질단백 합성을 촉진, 아교질을 분해하는 MMP 생성을 억제하며 섬유모세포가 활성화 상태를 유지하도록 한다. 또한 섬유모세포, 혈관평활근, 내피세포에서 CTGF 합성을 촉진한다²⁹. 피부경화증의 피

부병변에서 TGF-β mRNA가 증가되어 있고 제1형 아교질과 같은 위치에 발현한다. TGF-β는 섬유모세포에서 제1, 3형 아교질과 fibronectin과 같은 세포외기질의 생산을 증가시킨다. TGF-β가 섬유모세포와 중간엽세포에 결합하면 세포질의 Smad 매개체들에 의해 신호가 핵으로 전달되므로, Smad 매개체는 미래의 치료 타겟으로 고려되고 있다. 실험동물모델에서 TGF-β에 대한 항체나 수용성 TGF-β 수용체를 이용한 TGF-β의 차단은 조직 섬유화를 억제한다. IFN-γ는 아교질 생산을 억제하고 1형 세포면역을 유도하며 TGF-β를 감소시킨다. IFN-γ는 피부경화증 치료에 사용하기 위해 임상시험이 진행된 바 있는데, 장기 투여로 중등도의 피부 연화를 가져왔다³⁰. IFN-γ를 유도하고 TGF-β를 억제하는 imiquimod 5% 크림으로 12명의 morphea 환자를 치료한 결과, 이상색소침착, 경화와 홍반이 모든 병변에서 호전되었다. 피부조직에서도 진피 두께가 감소하였다. Cytokine 서열 상 TGF-β는 ET-1을 유도하고, TGF-β와 ET-1은 각각 독립적으로 CTGF를 유도한다 (Fig. 1)³¹. 반면 ET-1은 혈관평활근세포에서 TGF-β 유전자 발현이나 단백질 생산을 증가시키지 않는다³². 위에 언급한대로 ET-1은 근섬유모세포 형성을 촉진하고 CTGF와 기질단백을 증가시킨다. 전신경화증 피부에서는 특히 심부진피에서 stress fiber인 α smooth muscle actin (SMA)을 표현하는 근섬유모세포가 현저히 증가되어 있는데 이들 활성화된 섬유모세포는 진피 섬유모세포가 국소적으로 변환되었거나 세포간 접촉이나 cytokine 등에 의해 순환 증배염성 전구세포가 조직으로 유입되었을 가능성이 있다²⁸. 또한 섬유모세포는 각질형성세포 성장인자를 분비하고 그 결과 각질형성세포는 직·간접적으로 섬유모세포에서 α-SMA 발현을 유도하고 α-SMA는 아교질 RNA를 유도함이 밝혀져서³³ 섬유화 과정에는 섬유모세포-표피세포간의 복잡한 상호작용에 의한 TGF-β 활성화, 그리

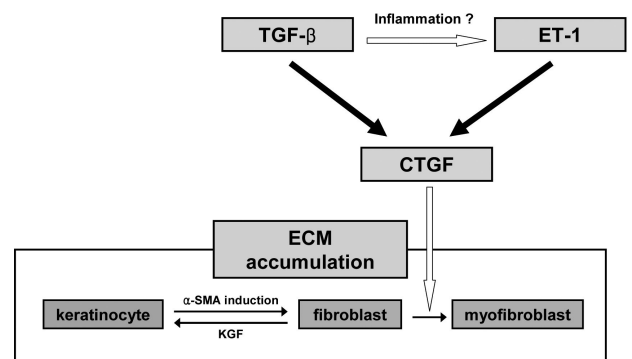


Fig. 1. Cytokine hierarchy in mediating fibrosis of systemic sclerosis.

고 TGF- β 와 ET-1의 상호작용에 의한 근섬유모세포로의 분화 촉진이 작용함을 알게 되었다. CTGF는 섬유모세포 성장을 촉진하고 아교질과 fibronectin을 상향조절하여³⁴ 혈관형성, 세포자멸사, 화학주성, 세포외기질 형성, 결합 조직의 구조적 구성을 촉진한다²⁹.

피부경화증의 병인에 관여하는 다른 cytokine에는 IL-4, IL-6, TNF- α 가 있는데 IL-4는 섬유모세포 증식 및 세포외기질단백의 유전자 발현과 생성을 촉진한다. TNF 또한 피부경화증의 매우 초기병변에서 발견되는데 혈중농도가 폐섬유증 등 임상적 중증도 및 질환의 생물학적 활성에 비례하여 증가한다³⁵. Monocyte chemoattractant protein (MCP)-1은 CCL2라고도 불리는 단백질 화학유인물질로서, 피부경화증 피부에서 증가되어 있고 혈중농도가 폐섬유증이 있으면 증가한다. 피부섬유증 환자의 섬유모세포에서 CCL2 mRNA와 단백질 발현이 증가하는데³⁶ 이는 CCL2의 알려진 유도인자인 산화 스트레스에 의한 것으로 보인다. 산소분압이 낮으면 섬유모세포의 활성이 증가하기 때문에 과도한 산화 스트레스는 피부섬유증의 발병에 관여하는 것으로 생각되어 왔다. 피부경화증 자가항체들의 타겟이 되는 자가항원들은 조직허혈에 의해 발생한 반응성산소종의 존재 하에서 작은 조각들로 분절된다³⁵.

TGF- β 와 무관한 경로로 비정상적 섬유화에 관여하는 인자로는 p38 kinase, C-delta kinase, phosphatidylcholine phospholipase C kinase 활성이 있다³⁷.

4) 유전적 소인과 환경적 요인

가족력은 현재까지 알려진 전신경화증의 가장 강력한 위험인자로, 어떤 가족에서는 상대적 위험도가 13이었다⁴. 다수의 유전자가 전신경화증의 자가항체 패턴에 따른 여러가지 표현형에서 각각 관련 있을 것이라는 실험적 근거가 있으며 그 중 혈관손상과 섬유화를 일으키는 경로와 관련된 후보 유전자들, 예를 들면 CXCR2 (chemokine receptor 2)³⁸, SPARC (secreted protein, acidic and rich in cysteine)³⁹, MCP-1⁴⁰, TGF- β ⁴¹, ACE (angiotensin-converting enzyme)⁴², fibrillin-1⁴³, COL1A2⁴⁴ 유전자 등의 다형성이 가장 유력하다. 최근 연구들은 면역세포, 섬유모세포, 내피세포에서 발견되며 아교질 유전자기능과 혈관형성을 조절하는 전사인자 Fli1 (friend leukemia integration 1)에 초점이 맞춰졌는데, 전신섬유증의 피부와 진피혈관에서 Fli1의 조절장애가 있고 이는 이 질환의 피부섬유화와 혈관변성의 기전과 관련 있는 것으로 보인다. 배양된 인간과 쥐 섬유모세포에서 Fli1 발현은 제1형 아교질 발현과 반비례 관계가 있어 Fli1이 아교질 유전자의 억제유전자

로 생각된다⁴⁵. 정상피부조직에서는 섬유모세포의 70%가 Fli1 양성인데 비해 전신섬유증 피부의 섬유모세포는 Fli1을 발현하지 않는다⁴⁵. Fli1은 CTGF의 발현을 직접 조절하며, Fli1 하향조절은 CTGF mRNA를 상향조절해서, TGF- β 의 섬유화 촉진효과를 어느 정도 흉내낸다⁴⁶. 이것은 중요한 소견인데, 왜냐하면 전신섬유증의 매우 초기를 제외하고는 섬유화가 진행되는 동안 TGF- β 가 별로 발현되지 않기 때문이다. Fli1을 억제하자 아교질과, 아교질의 교차결합에 매우 중요한 PLOD2 (procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2) 유전자의 mRNA도 증가시켰고 decorin 유전자를 하향조절했는데 이는 원섬유형성에 작용했을 것이다⁴⁷. Fli1은 내피세포에서도 많이 발현되고, 혈관주위세포(pericyte) 같은 혈관주변의 다른 세포에서도 발현되는데, Fli1을 줄이면 혈관형성이 증가된다⁴⁵. 전신섬유증 피부에서는 혈관형성이 시작될 때는 혈관이 증식하나, 내피세포-혈관주위세포 상호작용에 이상이 생겨 혈관주위세포의 부착, 혈관성숙, 안정화에 문제가 발생한다⁴⁸. 어떤 요인이 전신섬유증에서 Fli1을 하향조절하는지는 아직 확실치 않다.

2. 국소 피부경화증 (morphea)

Morphea는 임상적으로 크게 판모양, 물질모양, 선모양, 심부 피부경화증의 4가지로 분류하는데, 그 중 판모양은 물방울모양, 전신형, 켈로이드모양, atrophoderma of Pasini and Pierini, 경화태선의 4가지로 세분한다⁴⁹. 이 중 전신형 판모양 morphea는 다른 형태의 morphea보다 자가면역질환과의 연관이 더 강한 것으로 생각된다⁵⁰. 국소 피부경화증의 발병기전은 전신 피부경화증과 비슷하여 혈관내피세포, 염증세포, 섬유모세포가 관여한다. 혈관내피세포 손상이 초기에 발생하면 유착분자, 화학주성을 가진 cytokines의 표현이 증가한다^{51,52}. Morphea의 염증성 병변에서는 혈관형성이 증가되어 있고 오래된 병변에서는 내피세포의 과거 손상의 근거가 발견된다⁵³. 곧 이어 CD4+ T세포, 단핵구, 대식세포, 호산구를 포함하는 염증세포가 혈관내피를 통해 그물진피로 침윤한다⁵⁴. Hashimoto 갑상선염, 백반증, SLE, 제1형 당뇨병 등의 자가면역질환이 morphea와 동반되어 보고되어 morphea의 발병에 자가면역이 기여함을 시사한다⁵⁵. 내피세포와 염증세포에서 분비된 cytokines와 성장인자들이 섬유모세포의 증식과 세포외기질의 침착을 촉진한다. 여러 연구에서 순환하는 cytokines (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, TNF- α), 수용성 cytokine 수용체 (sIL-2R, sIL-6R), 유착분자 (VCAM-1, E-selectin), manganese superoxide dismutase가 morphea 환자에서 증가

되어 있고 이들의 농도가 피부병변의 수와 비례함이 밝혀져 있다^{56,57}. 이는 TH2 활성화와 산화세포손상을 의미한다. 흥미롭게도 섬유화의 강력한 유도물질인 TNF-α와 IL-13이 건강인에 비해 국소 피부경화증 환자에서 유의하게 증가되어 있는데, TNF 농도는 질환의 기간에 반비례하므로 morphea 초기단계에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다⁵⁶. IL-13은 단핵구와 B세포기능에 대해 강력한 조절기능을 가지며 활성화된 T세포, 비만세포, 자연살세포에서 분비되는데, 혈청 IL-13 수치는 특히 전신형 판모양 morphea에서 증가하고, 병변의 개수와 유의한 연관성이 있다⁵⁸. 섬유모세포의 활성화와 뒤따르는 아교질 과다생산에는 TGF-β 경로가 중요한데, 환자들 피부에서 TGF-β 수용체가 증가되어 있음이 보고되었다⁵⁹. Morphea에서 섬유화에 관여하는 다른 인자들로는 CTGF, IL-1, IL-4, IL-6, ET-1, TIMP-1이 있다¹. 국소 피부경화증은 환경적 인자에 의해 2차적으로 발생할 수도 있는데, 약물 (식욕억제제, bleomycin, pentazocine, isoniazid, taxols), 화학물질 (silica, 유기용매, polyvinyl chloride), 주사(비타민 K), 직업관련 손상, 악성종양(유방암, carcinoid, 전이성 흑색종), 방사선 치료, 유럽과 아시아에서는 *Borrelia burgdorferi* 감염 등이 원인으로 보고되었다^{60,61}.

다양한 순환 자가항체가 morphea에서 발견되는데, 대개 피부질환의 심한 정도와 역가가 비례하며 antinuclear antibody (46 - 80%), anti-single-stranded DNA antibody (50%), antihistone antibody (47%) 등이 있다⁵⁰. Rheumatoid factor는 60%에서 양성이고 관절 침범을 예측 가능한 인자다. Anticentromere 항체는 12%의 환자에서 발견되거나 antitopoisomerase I 항체는 소수의 환자에서만 발견되었고 반면 antitopoisomerase IIa 항체는 76%에서 양성으로 나타나 14%에서만 양성인 전신형과 대조를 이룬다⁶². 세포외기질 미세원섬유의 주된 요소인 fibrillin-1에 대한 항체는 28%에서 나타났다.

3. Gadolinium과 신원성 전신섬유증 (nephrogenic systemic fibrosis)

신기능저하가 있는 환자에서 수 주에 걸쳐 피부가 흥반이나 판을 형성하며 사지부터 단단해져 2000년에 처음 nephrogenic fibrosing dermopathy로 보고되었으나⁶³ 피부뿐만 아니라 폐, 심근, 횡문근과 같은 다른 장기에도 섬유증을 일으켜 nephrogenic systemic fibrosis로 다시 명명된⁶⁴ 이 질환은 최근 gadolinium을 포함하는 MRI용 조영제 노출과의 밀접한 연관이 밝혀졌다^{65,66}. Gadolinium 노출 2-4주 후 병변이 발생하는데, odds ratio가 32.5이다⁶⁶. 현

재까지 215례가 보고되었는데 대부분 gadodiamide를 투여받은 신부전환자였다^{65,66}. Gadolinium은 정상인에서는 half-life가 1.3시간이지만 만성신부전환자에서는 30 - 120 시간까지 연장되어 있으며 특히 gadodiamide는 거의 모두 신장으로만 배설되어 신부전환자에서 특히 half-life가 연장되어 있다⁶⁷. 독성이 있는 gadolinium 이온은 칼슘을 흉내내어 세포막의 양이온 결합부로부터 칼슘이온을 대치하여 섬유모세포, 신장, 부갑상선, 간, 췌장 등에 존재하는 세포의 칼슘인자수용체를 활성화시킨다⁶⁸. 최근 전자현미경검사 등으로 환자들의 섬유화된 피부와 연부조직에서 병변에 국한되어 gadolinium이 확인되었는데, 진피 혈관벽과 eccrine 땀샘 기저막을 따라서 혹은 진피세포안에서 발견되었다⁶⁹. 이에 따라 본 질환의 가설로 순환 섬유세포(fibrocyte)의 역할이 대두되고 있는데^{69,70}, 이들은 최근 특성이 밝혀진 혈액에서 비롯된 세포로서 CD34와 procollagen 양성이며 상처치유에 관여하는데, 이들이 진피로 들어와서 진피세포로 분화하여 기능적, 조직학적으로 정상 섬유모세포와 비슷하게 보이며 이들이 섬유화 과정을 유도한다는 것이다⁷¹. 그 근거로 병변조직에서 CD34 양성세포가 다수 보였다는 보고가 있다⁶⁹. Gadolinium-chelate 복합체에서 transmetallation이 일어나면 자유로워진 gadolinium이 이러한 순환 섬유세포의 타겟이 되어 피부에 침착한 gadolinium이 섬유화과정의 핵처럼 작용해서 전신섬유증이 발생하며⁶⁹, 대사성 산증이 있으면 이런 transmetallation 과정을 더욱 촉진하여 독성 자유 gadolinium 이온이 더 많이 방출될 것으로 추측하고 있다⁷².

결론

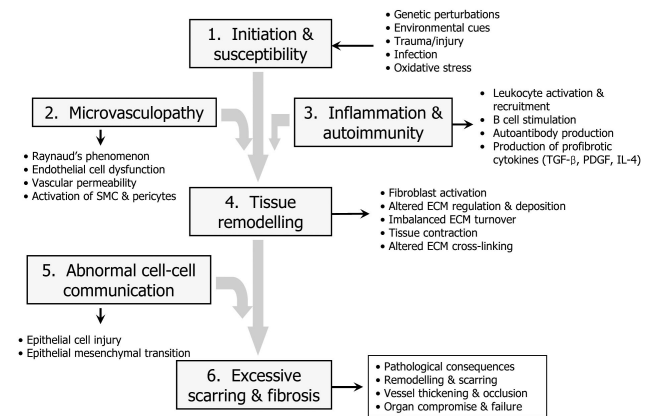


Fig. 2. Pathological events leading to the development of systemic sclerosis (modified from Denton et al., Nat Clin Pract Rheumatol 2006).

피부가 굳어지는 병은 피부에 국한된 형태부터 내장까지 침범하여 죽음에 이를 수 있는 전신형까지 그 범위가 다양하다. 피부경화증의 발병기전으로는 유전적, 환경적으로 피부경화증이 발생할 소인이 있는 사람에서 염증, 자가면역기전, 내피세포 손상에 의한 혈관병증이 복합적으로 작용하여 그 결과 조직의 리모델링과 과도한 섬유화가 일어나는 것으로 생각하고 있다 (Fig. 2)¹⁹. 현재 우리는 조직 섬유화의 기전을 조금씩 이해하기 시작한 단계로, 다수의 분자적 경로에 이상이 발생하여 조직 섬유화가 초래될 것으로 생각되나, 아교질을 직접 생산할 수 있는 중간엽세포, 선천/후천 면역계, 그리고 혈관 구성세포 간의 복잡한 관계는 아직 확실히 밝혀지지 않았으며, 앞으로 많은 연구가 필요한 부분이다.

REFERENCES

- Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. *Systemic and localized scleroderma*. Clin Dermatol 2006;24:374-92
- Steen V. *Targeted therapy for systemic sclerosis*. Autoimmun Rev 2006;5:122-4
- Steen VD, Medsger TA, Jr., Osial TA, Jr., Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. *Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis*. Am J Med 1984; 76:779-86
- Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. *Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts*. Arthritis Rheum 2001;44:1359-62
- Reveille JD, Owerbach D, Goldstein R, Moreda R, Isern RA, Arnett FC. *Association of polar amino acids at position 26 of the HLA-DQB1 first domain with the anticentromere autoantibody response in systemic sclerosis (scleroderma)*. J Clin Invest 1992;89:1208-13
- Nelson JL. *Microchimerism and HLA relationships of pregnancy: implications for autoimmune diseases*. Curr Rheumatol Rep 2001;3:222-9
- Artlett CM. *Microchimerism and scleroderma: an update*. Curr Rheumatol Rep 2003;5:154-9
- Ohtsuka T, Yamazaki S. *Increased prevalence of human parvovirus B19 DNA in systemic sclerosis skin*. Br J Dermatol 2004;150:1091-5
- Haustein UF, Anderegg U. *Silica induced scleroderma-clinical and experimental aspects*. J Rheumatol 1998;25:1917-26
- Schachna L, Wigley FM. *Targeting mediators of vascular injury in scleroderma*. Curr Opin Rheumatol 2002;14:686-93
- Sapadin AN, Fleischmajer R. *Treatment of scleroderma*. Arch Dermatol 2002;138:99-105
- Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. *Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis*. Arthritis Rheum 2006;54:1946-51
- LeRoy EC. *Systemic sclerosis. A vascular perspective*. Rheum Dis Clin North Am 1996;22:675-94
- Koch AE, Distler O. *Vasculopathy and disordered angiogenesis in selected rheumatic diseases: rheumatoid arthritis and systemic sclerosis*. Arthritis Res Ther 2007;9 Suppl 2:S3
- Shi-Wen X, Chen Y, Denton CP, Eastwood M, Renzoni EA, Bou-Gharios G, et al. *Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/ phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts*. Mol Biol Cell 2004;15:2707-19
- Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, et al. *Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1*. J Invest Dermatol 2001;116:417-25
- Abraham D, Distler O. *How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis*. Arthritis Res Ther 2007;9 Suppl 2:S2
- Distler JH, Gay S, Distler O. *Angiogenesis and vasculogenesis in systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford) 2006; 45 Suppl 3:iii26-7
- Denton CP, Black CM, Abraham DJ. *Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis*. Nat Clin Pract Rheumatol 2006;2:134-44
- Newby AC. *Matrix metalloproteinases regulate migration, proliferation, and death of vascular smooth muscle cells by degrading matrix and non-matrix substrates*. Cardiovasc Res 2006;69:614-24
- Nagase H, Visse R, Murphy G. *Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs*. Cardiovasc Res 2006;69:562-73
- Waters CE, Shi-Wen X, Denton CP, Abraham DJ, Pearson JD. *Signaling pathways regulating intercellular adhesion molecule 1 expression by endothelin 1: comparison with interleukin-1beta in normal and scleroderma dermal fibroblasts*. Arthritis Rheum 2006;54:649-60
- Miyawaki S, Asanuma H, Nishiyama S, Yoshinaga Y. *Clinical and serological heterogeneity in patients with anticentromere antibodies*. J Rheumatol 2005;32:1488-94.
- Steen VD. *Autoantibodies in systemic sclerosis*. Semin Arthritis Rheum 2005;35:35-42
- Abraham DJ, Vancheeswaran R, Dashwood MR, Rajkumar VS, Pantelides P, Xu SW, et al. *Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease*. Am J Pathol 1997;151:831-41
- Hitraya EG, Varga J, Artlett CM, Jimenez SA. *Identification of elements in the promoter region of the alpha1(I) procollagen gene involved in its up-regulated expression in systemic sclerosis*. Arthritis Rheum 1998;41:2048-58
- Zhang W, Ou J, Inagaki Y, Greenwel P, Ramirez F. *Synergistic cooperation between Sp1 and Smad3/Smad4 mediates transforming growth factor beta1 stimulation of alpha 2(I)-collagen (COL1A2) transcription*. J Biol Chem 2000;275: 39237-45
- Krieg T, Abraham D, Lafyatis R. *Fibrosis in connective tissue disease: the role of the myofibroblast and fibroblast- epithelial cell interactions*. Arthritis Res Ther 2007;9 Suppl 2:S4

29. Ihn H. *Pathogenesis of fibrosis: role of TGF-beta and CTGF*. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:681-5
30. Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L. *First case series on the use of imiquimod for morphea*. *Br J Dermatol* 2005;153:815-20
31. Clozel M, Salloukh H. *Role of endothelin in fibrosis and anti-fibrotic potential of bosentan*. *Ann Med* 2005;37:2-12
32. Rodriguez-Vita J, Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Esteban V, Sanchez-Lopez E, Plaza JJ, et al. *Endothelin-1, via ETA receptor and independently of transforming growth factor-beta, increases the connective tissue growth factor in vascular smooth muscle cells*. *Circ Res* 2005;97:125-34
33. Shephard P, Martin G, Smola-Hess S, Brunner G, Krieg T, Smola H. *Myofibroblast differentiation is induced in keratinocyte-fibroblast co-cultures and is antagonistically regulated by endogenous transforming growth factor-beta and interleukin-1*. *Am J Pathol* 2004;164:2055-66
34. Moussad EE, Brigstock DR. *Connective tissue growth factor: what's in a name?* *Mol Genet Metab* 2000;71:276-92
35. Yamamoto T. *The bleomycin-induced scleroderma model: what have we learned for scleroderma pathogenesis?* *Arch Dermatol Res* 2006;297:333-44
36. Distler JH, Jungel A, Caretto D, Schulze-Horsel U, Kowal-Bielecka O, Gay RE, et al. *Monocyte chemoattractant protein 1 released from glycosaminoglycans mediates its profibrotic effects in systemic sclerosis via the release of interleukin-4 from T cells*. *Arthritis Rheum* 2006;54:214-25
37. Kucich U, Rosenbloom JC, Abrams WR, Rosenbloom J. *Transforming growth factor-beta stabilizes elastin mRNA by a pathway requiring active Smads, protein kinase C-delta, and p38*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:183-8
38. Renzoni E, Lympany P, Sestini P, Pantelidis P, Wells A, Black C, et al. *Distribution of novel polymorphisms of the interleukin-8 and CXC receptor 1 and 2 genes in systemic sclerosis and cryptogenic fibrosing alveolitis*. *Arthritis Rheum* 2000;43:1633-40
39. Zhou X, Tan FK, Reveille JD, Wallis D, Milewicz DM, Ahn C, et al. *Association of novel polymorphisms with the expression of SPARC in normal fibroblasts and with susceptibility to scleroderma*. *Arthritis Rheum* 2002;46:2990-9
40. Karrer S, Bosserhoff AK, Weiderer P, Distler O, Landthaler M, Szeimies RM, et al. *The -2518 promotor polymorphism in the MCP-1 gene is associated with systemic sclerosis*. *J Invest Dermatol* 2005;124:92-8
41. Crilly A, Hamilton J, Clark CJ, Jardine A, Madhok R. *Analysis of transforming growth factor beta1 gene polymorphisms in patients with systemic sclerosis*. *Ann Rheum Dis* 2002;61:678-81
42. Fatini C, Gensini F, Sticchi E, Battaglini B, Angotti C, Conforti ML, et al. *High prevalence of polymorphisms of angiotensin-converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) in patients with systemic sclerosis*. *Am J Med* 2002;112:540-4
43. Tan FK, Wang N, Kuwana M, Chakraborty R, Bona CA, Milewicz DM, et al. *Association of fibrillin 1 single-nucleotide polymorphism haplotypes with systemic sclerosis in Choctaw and Japanese populations*. *Arthritis Rheum* 2001;44:893-901
44. Hata R, Akai J, Kimura A, Ishikawa O, Kuwana M, Shinkai H. *Association of functional microsatellites in the human type I collagen alpha2 chain (COL1A2) gene with systemic sclerosis*. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272:36-40
45. Kubo M, Czuwara-Ladykowska J, Moussa O, Markiewicz M, Smith E, Silver RM, et al. *Persistent down-regulation of Fli1, a suppressor of collagen transcription, in fibrotic scleroderma skin*. *The American journal of pathology* 2003;163:571-81
46. Nakerakanti SS, Kapanadze B, Yamasaki M, Markiewicz M, Trojanowska M. *Fli1 and Ets1 have distinct roles in connective tissue growth factor/CCN2 gene regulation and induction of the profibrotic gene program*. *J Biological Chemistry* 2006;281:25259-69
47. van der Slot AJ, Zuurmond AM, Bardeol AF, Wijmenga C, Pruijs HE, Sillence DO, et al. *Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an important enzyme in fibrosis*. *J Biological Chemistry* 2003;278:40967-72
48. Mayes MD, Trojanowska M. *Genetic factors in systemic sclerosis*. *Arthritis research & therapy* 2007;9 Suppl 2:S5
49. Peterson LS, Nelson AM, Su WP. *Classification of morphea (localized scleroderma)*. *Mayo Clin Proc* 1995;70:1068-76
50. Takehara K, Sato S. *Localized scleroderma is an autoimmune disorder*. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:274-9
51. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. *Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma*. *J Pathol* 1992;166:255-63
52. Hasegawa M, Sato S, Takehara K. *Augmented production of chemokines (monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1alpha (MIP-1alpha) and MIP-1beta) in patients with systemic sclerosis: MCP-1 and MIP-1alpha may be involved in the development of pulmonary fibrosis*. *Clin Exp Immunol* 1999;117:159-65
53. Kowalewski C, Kozłowska A, Gorska M, Wozniak K, Krajewski M, Błaszczyk M, et al. *Alterations of basement membrane zone and cutaneous microvasculature in morphea and extragenital lichen sclerosus*. *Am J Dermatopathol* 2005;27:489-96
54. Kahaleh MB. *The role of vascular endothelium in the pathogenesis of connective tissue disease: endothelial injury, activation, participation and response*. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:595-601
55. Zulian F. *Systemic manifestations in localized scleroderma*. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:417-24
56. Hasegawa M, Sato S, Nagaoka T, Fujimoto M, Takehara K. *Serum levels of tumor necrosis factor and interleukin-13 are elevated in patients with localized scleroderma*. *Dermatology* 2003;207:141-7
57. Jinnin M, Ihn H, Yazawa N, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. *Serum levels of manganese superoxide dismutase in patients with localized scleroderma*. *Exp Dermatol* 2004;13:357-60
58. Laxer RM, Zulian F. *Localized scleroderma*. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:606-13
59. Kubo M, Ihn H, Yamane K, Tamaki K. *Up-regulated expression of transforming growth factor beta receptors in dermal fibroblasts in skin sections from patients with localized*

- scleroderma*. *Arthritis Rheum* 2001;44:731-4
60. Tuffanelli DL. *Localized scleroderma*. *Semin Cutan Med Surg* 1998;17:27-33
 61. Weide B, Walz T, Garbe C. *Is morphoea caused by Borrelia burgdorferi? A review*. *Br J Dermatol* 2000;142:636-44
 62. Hayakawa I, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. *Anti-DNA topoisomerase IIalpha autoantibodies in localized scleroderma*. *Arthritis Rheum* 2004;50:227-32
 63. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. *Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients*. *Lancet* 2000;356:1000-1
 64. Daram SR, Cortese CM, Bastani B. *Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review*. *Am J Kidney Dis* 2005;46:754-9
 65. Grobner T. *Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?* *Nephrol Dial Transplant* 2006
 66. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, et al. *Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2359-62
 67. Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. *Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis*. *Academic Radiology* 1998;5: 491-502
 68. Barnhart JL, Kuhnert N, Bakan DA, Berk RN. *Biodistribution of GdCl3 and Gd-DTPA and their influence on proton magnetic relaxation in rat tissues*. *Magnetic Resonance Imaging* 1987; 5:221-31
 69. Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. *Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy*. *J American Academy Dermatology* 2007;56:27-30
 70. High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. *Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis*. *J American Academy Dermatology* 2007;56:21-6
 71. Quan TE, Cowper S, Wu SP, Bockenstedt LK, Bucala R. *Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood*. *International J biochemistry & Cell Biology* 2004;36:598-606
 72. Grobner T, Prischl FC. *Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis*. *Kidney international* 2007;72:260-4