

판막 질환에서의 심근 섬유화 ; 심근 조직을 이용한 형태학적 연구 및 혈청 생화학적 지표의 분석

울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과학교실,¹ 흉부외과학교실,² 병리과학교실³

강수진¹ · 박덕우¹ · 송재관¹ · 박경민¹ · 송종민¹ · 강덕현¹
한기훈¹ · 송 현² · 이재원² · 주석중² · 송명근² · 김정선³

Morphometric and Serum Biochemical Analysis of Myocardial Fibrosis in Patients with Valvular Heart Disease

Soo-Jin Kang, MD¹, Duk Woo Park, MD¹, Jae-Kwan Song, MD¹, Kyoung Min Park, MD¹,
Jong-Min Song, MD¹, Duk-Hyun Kang, MD¹, Ki Hoon Han, MD¹, Hyun Song, MD²,
Jae Won Lee, MD², Suk Jung Choo, MD², Meong Gun Song, MD² and Jung-Sun Kim, MD³

¹Divisions of Cardiology, ²Cardiothoracic Surgery and ³Pathology, Asan Medical Center, University of Ulsan,
College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : To compare the pattern of myocardial fibrosis in various valvular heart diseases (VHD), the morphometric data of the myocardial tissue and serum biochemical markers of myocardial fibrosis were analyzed in patients with aortic stenosis (AS), aortic regurgitation (AR) and mitral regurgitation (MR). **Subjects and Methods :** Blood samples were obtained from 21 patients with AS, 23 with AR and 29 with MR. The serum levels of aminoterminal propeptide, of type I/III procollagen (PINP/PIIINP), and fibronectin were measured to estimate the synthesis of the extracellular matrix. The carboxy-terminal telopeptide collagen type I (CITP), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1, collagenase) and the tissue inhibitor, metalloproteinase-1 (TIMP-1), were also measured to estimate the collagen degradation and metabolism activities. The left ventricular mass (LVM) was calculated by echocardiography. Of the patients, myocardial tissue was obtained during surgery in 11 with AS, 8 with AR and 13 with MR; the collagen volume fraction (CVF) was calculated using picrosirius red staining. **Results :** The LVM was significantly larger in the AS and AR groups compared to the MR group ($p < 0.001$), and the CVF also showed significant differences ($13 \pm 3\%$ in AS, $10 \pm 3\%$ in AR, and $6 \pm 3\%$ in MR, $p < 0.001$). The fibronectin level was significantly elevated in the AS and AR groups than the MR group ($p < 0.001$), whereas the CITP and MMP-1 levels were significantly higher in the MR group ($p < 0.05$). The PINP/PIIINP showed no significant difference between the groups ($p > 0.05$), and the biochemical markers were no different between the AS and AR groups ($p > 0.05$). Fibronectin was the only parameter showing a positive correlation with both the CVF ($r = 0.388$, $p = 0.01$) and the left ventricular mass ($r = 0.278$, $p = 0.02$). **Conclusion :** Different mechanisms for the matrix synthesis and degradation were present for the maintenance of myocardial fibrosis and hypertrophy according to the type of VHD, and fibronectin, a major non-collagenous extracellular matrix, was proved to be an important factor associated with cardiac hypertrophy and myocardial fibrosis. (Korean Circulation J 2004;34 (2):230-236)

KEY WORDS : Myocardial fibrosis ; Left ventricular mass ; Valvular heart disease ; Collagen ; Fibronectin.

논문접수일 : 2003년 8월 25일

심사완료일 : 2003년 11월 25일

교신저자 : 송재관, 138-040 서울 송파구 풍납동 388-1 울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과학교실

전화 : (02) 486-5918 · 전송 : (02) 486-5918 · E-mail : jksong@amc.seoul.kr

서 론

좌심실의 압력 혹은 용적 과부하(pressure or volume overload)를 초래하는 여러 질환에서 증가된 부하를 보상하기 위해 심비대(cardiac hypertrophy)가 발생한다고 알려져 있다.¹⁻⁴⁾ 최근 여러 연구들을 통해 병적 심비대(pathologic hypertrophy)에 있어서의 간질(interstitium)의 변화, 특히 간질 콜라겐(interstitial collagen)의 비정상적인 증가로 인하여 심실의 수축기 및 이완기 기능 장애가 유발된다고 보고되고 있다.^{5,6)} 최근의 연구보고에 의하면 간질은 비활동적인 조직이 아니라 콜라겐의 합성과 분해가 끊임없이 일어나며 이 두 작용의 역동적인 균형에 의해 대사작용이 결정되는 활동적인 조직임이 밝혀졌고, 또한 이미 알려진 콜라겐 외의 다른 물질들도 간질의 형성에 기여하는 것으로 밝혀졌다. 대부분의 연구가 동물실험을 근거로 하고있으며 사람의 심근 조직을 이용한 연구는 드물고 특히 심근 조직의 형태학적 변화와 콜라겐 대사의 특성 사이의 연관성 및 부하 형태에 따른 차이점에 관한 연구는 부족한 실정이다. 저자들은 압력, 용적 부하의 대표적 질환인 대동맥판막 폐쇄부전(aortic regurgitation, AR), 대동맥판막 협착증(aortic stenosis, AS) 및 승모판막 폐쇄부전(mitral regurgitation, MR) 환자들에서 심근 조직의 섬유화 정도를 정량적으로 측정하고, 콜라겐 대사에 관여하는 생화학적 지표(biochemical marker)들을 분석하여, 이들 질환에서 심실 부하 형태의 차이에 따른 심근 간질 섬유화의 양상을 비교 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2001년 9월부터 2003년 3월 사이에 수술을 앞둔 중증의 대동맥 판막 협착증(AS군), 대동맥 폐쇄부전증(AR군) 및 승모판 폐쇄부전증(MR군) 환자를 대상으로 하였다. 관동맥 조영술상 심외막 관동맥에 의미 있는 협착이 있거나 Thallium을 이용한 심근관류 스캔에서 관류 결손이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. AS는 심초음파상 측정된 판구면적이 0.75 cm^2 이하이거나 평균 수축기 압력차가 50 mmHg 이상이며 칼라 도플러에서 1도 이하의 폐쇄 부전이 동반되는 경우로 하였다. AR은 칼라 도플러상 심한 이완기 역류가 있으며 수축

기에 판막을 지나는 최고 혈류 속도가 2.5 m/s 미만인 경우로 하였고, 중등도 이상의 협착증과 폐쇄부전이 공존하는 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 중증 MR군에서도 승모판 협착이 동반된 경우는 제외하였다.

혈청 생화학적 지표들의 농도 측정

AS군 21명, AR군 23명, MR군 29명에서, 수술 24시간 전 10 mL의 전혈을 채취하여 혈청을 원심 분리(2000 g, 30분, 섭씨 4도)한 후 영하 70도에서 냉동 보관하였다. 콜라겐 합성을 반영하는 aminoterminal propeptide of type I/III procollagen(PINP/PIINP)과 콜라겐 분해의 지표인 carboxy-terminal telopeptide of collagen type I (CITP)의 농도는 radioimmunoassay kit(Orion Diagnostica, Espoo, Finland)를 이용하여 측정하였다(예민도 2 ng/mL). 대표적 비콜라겐성 세포외 기질(extracellular matrix, ECM)인 fibronectin 농도의 측정은 QuantiMatrix™ ELISA kit(Chemicon, Temecula, CA, USA.)를 이용하여하였다(예민도 10~20 ng/mL). 간질 내에서 생성된 콜라겐을 분해 시키는 효소인 matrix metalloproteinase(MMP-1, interstitial collagenase)의 농도 측정에는 two-step sandwich immunoassay kit(예민도 0.020 ng/mL)를, collagenase의 억제 물질인 tissue inhibitor of metalloproteinase(TIM-1, collagenase inhibitor)의 측정에는 one-step sandwich 면역 반응에 기초한 solid phase enzyme immunoassay kit(예민도 1.2 ng/mL)를 사용하였다.

좌심실 질량의 측정

모든 환자에서 술 전 심초음파를 시행하여 좌심실 이완기 내경과 심실 중격 및 후벽의 이완기 두께를 측정하였다. 미국 심장 초음파 학회에서 제안한 공식에 따라 좌심실 질량(left ventricular mass)을 구하였다(좌심실 질량=1.04{(이완기 내경+이완기 중격 두께+이완기 후벽 두께)³-(이완기 내경)³}).^{7,8)}

심근 조직에서의 콜라겐 용적 분율 측정

AS군 11명, AR군 8명, MR군 13명에서 수술 중 좌전하행지와 좌회전지 사이의 좌심실 전벽에서 심근 조직이 채취되었다. Supercore biopsy needle(Manan medical co. USA.)을 이용하여 얻은 심근을 formalin

에 고정하여 paraffin block을 만든 후 콜라겐 특이적 염색을 시행하였다(picrosirius red staining). Sirius red F3BA를 saturated picric acid 용액에 녹인 후 image analysis system(Imagepro plus, Media cybernetics, Inc. Silverspring, USA)를 이용하여 콜라겐 용적 분율(collagen volume fraction, CVF)을 측정하였다(Fig. 1).

통 계

통계 분석은 SPSS software program(SPSS 10.0 for windows)을 이용하였다. 관측치의 대표 값은 평균±표준편차로 표시하였다. 연속 변수인 혈청 생화학 지표 측정치의 비교는 student t-test 혹은 AVOVA 분석을 이용하였으며, 심근 조직에서 측정된 CVF의 비교는 비모수적 분석(Non-parametric independent group comparison, Kruskal-Wallis test)을 이용하였

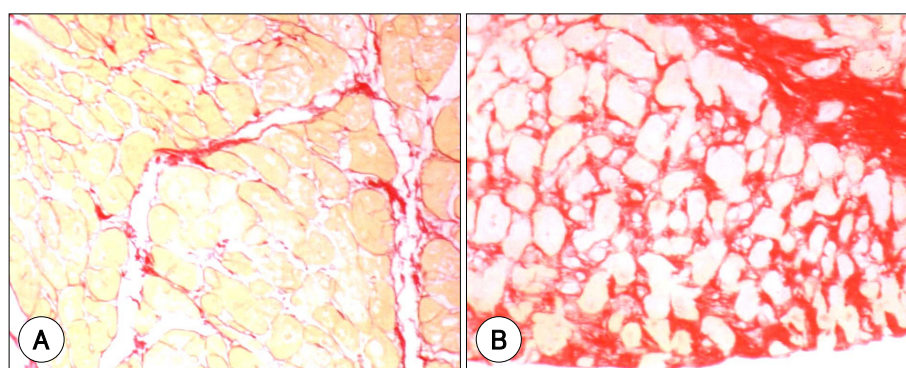


Fig. 1. Representative histologic section of myocardial biopsy specimen showing mild fibrosis in a patient with mitral regurgitation (A) and severe fibrosis in a patient with aortic regurgitation (B) (picrosirius red stain). A: collagen volume fraction 8.9%. B: collagen volume fraction 19.6%.

Table 1. Baseline echocardiographic parameters

		AS	AR	MR
LV dimension (mm)	Diastolic	47.2± 7.7	63.7±12.2	59.0±7.7
	Systolic	31.8± 8.7	44.2±12.9	37.5±6.7
Diastolic wall thickness (mm)	Septal wall	14.0± 3.1	10.7±1.9	9.3±1.7
	Posterior wall	13.1± 2.6	10.3±2.5	9.2±1.3
LV ejection fraction (%)		57.7±10.2	51.6±14.7	61.6±7.6

AS: aortic stenosis, AR: aortic regurgitation, MR: mitral regurgitation

Table 2. Serum biochemical markers of myocardial fibrosis, left ventricular mass and collagen volume fraction in patients with various valvular heart diseases

	AS (N=21)	AR (N=23)	MR (N=29)	p
PINP (ng/mL)	49 ± 20	48 ± 15	52 ± 20	0.734
PIIINP (ng/mL)	9 ± 12	8 ± 12	5 ± 2	0.356
CITP (ng/mL)	6 ± 5	9 ± 8	18 ± 19	0.006
Fibronectin (ng/mL)	1514 ±367	1536 ±399	700 ±195	<0.001
MMP-1 (ng/mL)	11 ± 12	8 ± 7	19 ± 19	0.021
TIMP-1 (ng/mL)	174 ± 51	171 ± 59	163 ± 41	0.712
PINP/PIIINP (ratio)	11.6± 8.9	11.7± 6.9	11.1± 5.7	0.948
LV mass (g)	327 ± 96	376 ±142	246 ± 73	<0.001
CVF (%)	13 ± 3	10 ± 3	6 ± 3	<0.001

AS: aortic stenosis, AR: aortic regurgitation, MR: mitral regurgitation, PINP: aminoterminal propeptide of type I pro-collagen, PIIINP: aminoterminal propeptide of type III procollagen, CITP: carboxy-terminal telopeptide of collagen type I, MMP: matrix metalloproteinase, TIMP: tissue inhibitor of metalloproteinase, LV mass: left ventricular mass, CVF: collagen volume fraction

다. Stepwise 방법을 이용한 다중 회귀 분석(multiple regression analysis)을 통해 생화학적 지표들 중 CVF 및 좌심실 질량과 가장 강한 상관 관계를 갖는 변수를 도출하였다. 통계학적으로 유의한 차이는 p값이 0.05 미만인 경우로 하였다

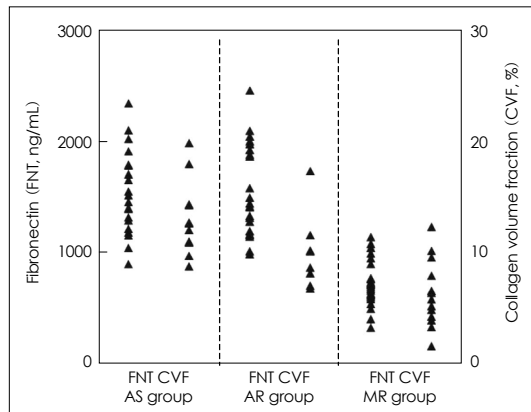


Fig. 2. Scatter plots of serum fibronectin and collagen volume fraction in patients with valvular heart disease.

Table 3. p of serum markers, left ventricular mass, and collagen volume fraction between groups

	Fibronectin	CITP	MMP-1	CVF	LV mass
AS-AR	0.851	0.084	0.368	0.026	0.183
AS-MR	<0.001	0.007	0.092	<0.001	<0.001
AR-MR	<0.001	0.061	0.015	0.017	<0.001

AS: aortic stenosis, AR: aortic regurgitation, MR: mitral regurgitation, CITP: carboxy-terminal telopeptide of collagen type I, MMP: matrix metalloproteinase, LV mass: left ventricular mass, CVF: collagen volume fraction

Table 4. Correlations between serum biochemical markers and left ventricular mass/collagen volume fraction

	LV mass		CVF	
	R	p	R	p
PINP (ng/mL)	-0.062	0.605	0.315	0.096
PIIINP (ng/mL)	0.136	0.251	0.030	0.879
CITP (ng/mL)	-0.136	0.250	-0.387	0.038
Fibronectin (ng/mL)	0.294	0.012	0.409	0.028
MMP-1 (ng/mL)	-0.045	0.709	-0.050	0.805
TIMP-1 (ng/mL)	0.222	0.065	0.233	0.243

AS: aortic stenosis, AR: aortic regurgitation, MR: mitral regurgitation, PINP: aminoterminal propeptide of type I procollagen, PIIINP: aminoterminal propeptide of type III procollagen, CITP: carboxy-terminal telopeptide of collagen type I, MMP: matrix metalloproteinase, TIMP: tissue inhibitor of metalloproteinase, LV mass: left ventricular mass, CVF: collagen volume fraction

결 과

환자들의 평균연령은 AS군 63 ± 9 세, AR군 51 ± 16 세, MR군에서 53 ± 13 세 이었으며, 남자가 차지하는 비율은 각각 59%, 61%, 36%이었다. 술 전 심초음파상 좌심실 질량은 AS와 AR 환자들에서 MR군에 비해 유의하게 증가되어 있었다($p < 0.001$, Table 2). 환자들의 혈청에서 콜라겐 대사와 연관된 6가지의 생화학적 지표가 측정되었는데, 콜라겐 합성을 반영하는 PINP와 PIIINP의 농도는 세 군에서 의미 있는 차이가 없었으나($p > 0.05$), 대표적인 비콜라겐성 ECM인 fibronectin은 AS군과 AR군에서 각각 1514 ± 367 , 1536 ± 399 ng/mL로 MR군에서의 700 ± 195 ng/mL에 비해 뚜렷한 증가를 보였다($p < 0.001$, Table 2, Fig.2). 콜라겐 분해의 지표인 CITP 및 콜라겐 파괴 효소인 MMP-1은 MR군에서 유의하게 높았다(Table 2). AS군과 AR군을 비교하였을 때 생화학적 지표들의 의미 있는 차이는 없었다(Table 3). 심근 조직에서 측정된 CVF은 AS군에서 $13 \pm 3\%$, AR군에서 $10 \pm 3\%$, MR군에서 $6 \pm 3\%$ 로 대동맥판막 질환 군에서 MR군에 비하여 유의하게 높았다($p < 0.001$, Table 2). 콜라겐 분해 효소 억제제인 TIMP-1은 각 군들에서 유사하였다($p = 0.712$). 다변량적 분석상 생화학적 지표들 중 fibronectin은 CVF($r = 0.388$, $p = 0.01$) 및 좌심실 질량($r = 0.278$, $p = 0.02$)과 양의 상관관계를 나타내는 유일한 지표이었다(Table 4).

고 찰

심실의 기계적 과부하 상태를 일으키는 고혈압이나 판막질환 등에서 벽부하의 증가에 대한 보상 기전으로서 심비대가 유발되며, 이는 좌심실 수축 기능 및 이완 기능의 장애를 초래하고 사망률 증가에 기여함이 여러 연구를 통해 보고되고 있다.¹⁻⁵⁾ 최근에는 비심근 세포, 특히 세포외 간질 분포의 비정상적 증가를 특징으로 하는 병적 심비대의 중요성이 강조되고 있다.⁹⁻¹²⁾ 본 연구에서 심초음파상의 좌심실 질량 및 심근 조직에서의 CVF는 AS와 AR군에서 MR군에 비해 유의하게 증가되어 있음을 알 수 있었다. 같은 용적 과부하 상태이지만, MR보다는 AR에서의 심비대 및 심근 섬유화가 심

한 것은 심근 섬유화 기전에 있어 보다 복잡한 요소들이 관여하는 것으로 보인다.

심근 콜라겐 대사는 제 1형 혹은 3형 콜라겐 및 콜라겐 분해 효소 (MMP-1)에 대한 mRNA를 발현하는 심장 섬유모세포(cardiac fibroblast)에 의해 조절되는데, 이러한 콜라겐 대사를 반영하는 생화학적 지표들의 분석이 여러 연구를 통해 이루어져 왔다. 일차성 고혈압 환자들을 대상으로 한 기존 연구에 따르면 procollagen type III amino terminal peptide 및 procollagen type I carboxy terminal peptide의 농도가 환자들의 혈청에서 증가되어 있어 collagen type I 및 III의 합성 증가를 반영하는 지표가 되며, 이는 심근 섬유화에 대한 간접적인 정보를 제공한다고 하였다.¹³⁾ 다른 연구에서는 procollagen type I carboxy terminal peptide의 혈청 농도가 CVF나 좌심실 질량 지수(LV mass index)와 직접적인 양의 상관 관계를 갖는다고 보고하였다.¹⁴⁾¹⁵⁾

판막질환에서의 심근 섬유화 기전을 밝히기 위한 노력들이 최근에 보고되고 있다. 대동맥 판막 질환에서의 압력 및 용적 과부하는 초기에 심근에서의 안지오텐신 변환 효소를 증가 시키며, 레닌-안지오텐신-알도스테론 축(renin-angiotensin-aldosterone system)의 활성화로 인해 TGF- β 1 mRNA의 유도가 촉진된다.⁹⁾ TGF- β 1은 angiotensin II의 profibrotic mediator로서 작용하여 collagen I, III와 fibronectin mRNA의 증가를 가져와 심근 섬유화 및 병적 심비대의 진행을 유발하는 것으로 알려져 있다.¹⁶⁻²⁰⁾ 이러한 심근 섬유화는 이완기의 경직도 증가와 수축 기능의 감소를 일으켜 결국 심부전을 야기하게 된다. AR 및 AS 환자들을 대상으로 한 연구를 살펴보면 콜라겐과 fibronectin의 mRNA 발현은 좌심실이완기말 압력과 양의 상관관계를, 좌심실 구혈율과는 음의 상관관계를 나타내었다.⁴⁾ 최근 비콜라겐성 세포외 기질에 대한 중요성이 부각되고 있는데, 토끼를 이용하여 대동맥 판막 폐쇄부전을 유발시킨 후 만성 용적 부하에 대한 분자 세포학적 반응을 분석한 연구에 따르면, 제 1형 및 3형 콜라겐 합성은 정상에 비해 증가되지 않은 데에 반해 fibronectin 합성과 이의 유전자 발현은 유의하게 증가되어 있었다. 즉, AR의 경우 심장 섬유 모세포에서의 비콜라겐성 ECM, 특히 fibronectin의 비정상적 생산 증가가 용적 부하에 대한 일차적 반응일 것이라고 추론할 수 있으며 이는 본 연구와 유사한 결과이다.⁵⁾ 다른 동물 실험 연

구에서도 조직학적으로 심한 섬유화가 있으면서 정상적인 콜라겐 함유량을 보이는 것은 섬유화 된 심근 내에 비 콜라겐성 ECM의 비정상적 증가를 의미한다고 하였다.²¹⁾²²⁾ 본 저자들의 연구에서 PINP 및 PIIINP의 혈청 농도는 세 군 모두에서 유사하였으나, fibronectin이 MR군 보다는 AS와 AS군에서 현저히 증가되어 있었으며, 다변량적 분석상 fibronectin이 CVF 및 좌심실 질량과 양의 상관 관계를 갖는 유일한 변수임을 관찰할 수 있었다. 이는 대동맥 판막질환에서 심근 섬유화 및 병적 심비대의 기전에 있어 콜라겐 합성 증가 자체보다는 비콜라겐성 ECM 변화가 보다 중요한 역할을 한다는 최근 연구들을 지지하는 결과라 하겠다.

심실 과부하시 활성화된 Angiotensin II는 MMP-1의 활성을 저하시켜 콜라겐의 분해가 감소한다고 알려져 있다.²³⁾²⁴⁾ 본 저자들의 연구에서 콜라겐 분해의 지표인 CITP 및 콜라겐 파괴 효소인 MMP-1이 대동맥 판막 질환과 비교했을 때 MR군에서 유의하게 높으며 좌심실 질량이 이 군에서 유의하게 낮는데, 이는 콜라겐 생성 및 분해에 관련되는 여러 동적 요소들이 각각의 판막질환에서의 심근 섬유화 진행에 서로 다르게 기여하고 있음을 시사한다.

본 연구의 제한점으로는 심근조직을 얻은 환자 숫자가 작으며 정상인에서의 생화학적 지표 측정 및 심근 조직 분석이 이루어지지 않아 각 질환군의 상대적 비교만이 가능하였고 약제투여에 따른 효과를 비교, 검증할 수 없었다는 점들을 들 수 있다. 혈액을 이용하여 심근 섬유화 과정의 비침습적인 연구가 가능해졌으므로, 향후 더 많은 환자들을 대상으로 수술 전후의 추적 검사가 진행되어 이 질환 군에서의 심근섬유화에 대한 이해가 더욱 발전할 수 있으리라 기대된다.

요 약

배경 및 목적 :

각종 판막 질환에서 간질 콜라겐의 비정상적인 증가로 인해 병적 심비대 및 심실 기능 장애가 초래됨이 알려져 있다. 저자들은 대동맥판막 폐쇄부전(AR), 대동맥판막 협착증(AS) 및 승모판막 폐쇄부전(MR) 환자들에서 심근 조직 섬유화 정도를 정량적으로 측정하고, 콜라겐 대사에 관여하는 혈청 생화학적 지표들을 측정하여, 심실 부하 형태의 차이에 따른 심근 섬유화의 양

상을 비교 분석하였다.

방 법 :

2001년 9월부터 2003년 3월 사이에 수술을 앞둔 AS 환자 21명, AR 23명, MR 29명의 혈청에서 콜라겐 합성을 반영하는 PINP/PIIINP(aminoterminal propeptide of type I/III procollagen)와 대표적 non-collagenous extracellular matrix인 fibronectin 및 콜라겐 분해의 지표인 carboxy-terminal telopeptide of collagen type I (CITP), 콜라겐의 파괴 효소인 matrix metalloproteinase-1 (MMP-1, collagenase)와 이를 억제하는 tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1, collagenase inhibitor) 등 6가지의 생화학적 지표들을 측정하였으며, 심초음파를 통해 좌심실 질량 (LV mass)이 구하였다. 이들 중 AS 11명 AR 8명, MR 13명에서 수술 중 채취된 심근 조직의 picrosirius red stain을 이용하여 collagen volume fraction(CVF)이 측정되었다.

결 과 :

CVF은 AS군에서 $13 \pm 3\%$, AR군 $10 \pm 3\%$, MR군 $6 \pm 3\%$ 로 각 공간에 유의한 차이를 보였으며($p < 0.001$), 좌심실 질량도 AS와 AR 환자들에서 MR군에 비해 증가되어 있었다($p < 0.001$). Fibronectin은 MR군에 비해 AS군과 AR군에서 증가되어 있었으며($p < 0.001$), CITP와 MMP-1은 MR군에서 유의하게 높았다($p < 0.05$). 그러나, 콜라겐 합성의 지표인 PINP/PIIINP는 세 군 모두에서 유사하였고($p > 0.05$), AS군과 AR군 사이에 생화학적 지표들의 의미있는 차이는 없었다. 전체 환자에서 다변량 분석상 fibronectin은 CVF($r = 0.388$, $p = 0.01$) 및 좌심실 질량($r = 0.278$, $p = 0.02$)과 모두 양의 상관관계를 나타내는 유일한 지표이었다.

결 론 :

판막질환의 종류에 따라 서로 상이한 기전을 통하여 심근간질이 유지되며 비콜라겐성 간질물질인 fibronectin이 심비대의 발생에 있어 중요한 인자임을 확인할 수 있었다.

중심 단어 : 심근 섬유화 ; 좌심실 질량 ; 심장판막증 ; 아교질 ; 섬유결합소.

REFERENCES

- 1) Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process? *Am J Med* 1980;69:576-84.
- 2) Villari B, Campbell SE, Hess OM, Mall G, Vassalli G, Weber KT, Krayenbuehl HP. Influence of collagen network on left ventricular systolic and diastolic function in aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1477-84.
- 3) Carabello BA, Zile MR, Tanaka R, Cooper G 4th. Left ventricular hypertrophy due to volume overload versus pressure overload. *Am J Physiol* 1992;263:H1137-44.
- 4) Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis: a high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1679-83.
- 5) Borer JS, Truter S, Herrold EM, Falcone DJ, Pena M, Carter JN, Dumlao TF, Lee JA, Supino PG. Myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: molecular and cellular responses to volume overload. *Circulation* 2002;105:1837-42.
- 6) Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation* 1989;79:744-55.
- 7) Park SH, Shub C, Nobrega TP, Bailey KR, Seward JB. Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M-mode echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:119-28.
- 8) Deague JA, Wilson CM, Grigg LE, Harrap SB. Discrepancies between echocardiographic measurements of left ventricular mass in a healthy adult population. *Clin Sci* 1999;97:377-83.
- 9) Fielitz J, Hein S, Mitrovic V, Pregla R, Zurbrugg HR, Warnecke C, Schaper J, Fleck E, Regitz-Zagrosek V. Activation of the cardiac renin-angiotensin system and increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1443-9.
- 10) Weber KT, Clark WA, Janicki JS, Shroff SG. Physiologic versus pathologic hypertrophy and the pressure-overloaded myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10 (Suppl 6): S37-50.
- 11) Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849-65.
- 12) Brilla CG, Weber KT. Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat. *Cardiovasc Res* 1992;26:671-7.
- 13) Lopez B, Querejeta R, Varo N, Gonzalez A, Larman M, Martinez Ubago JL, Diez J. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:286-91.
- 14) Querejeta R, Varo N, Lopez B, Larman M, Artinano E, Etayo JC, Martinez Ubago JL, Gutierrez-Stampa M, Emparanza JI, Gil MJ, Monreal I, Mindan JP, Diez J. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;101:1729-35.
- 15) Diez J, Laviades C, Mayor G, Gil MJ, Monreal I. Increased

본 논문은 2001년 대한순환기학회 산학협동 연구비의 지원을 받았음.

- serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension: relation to cardiac alterations. *Circulation* 1995;91:1450-6.
- 16) Schunkert H, Dzau VJ, Tang SS, Hirsch AT, Apstein CS, Lorell BH. Increased rat cardiac angiotensin converting enzyme activity and mRNA expression in pressure overload left ventricular hypertrophy: effects on coronary resistance, contractility, and relaxation. *J Clin Invest* 1990;86:1913-20.
 - 17) Grimm D, Kromer EP, Bocker W, Bruckschlegel G, Holmer SR, Riegger GA, Schunkert H. Regulation of extracellular matrix proteins in pressure-overload cardiac hypertrophy: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1998;16:1345-55.
 - 18) Campbell SE, Katwa LC. Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor-beta1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:1947-58.
 - 19) Kim S, Ohta K, Hamaguchi A, Omura T, Yukimura T, Miura K, Inada Y, Ishimura Y, Chatani F, Iwao H. Angiotensin II type I receptor antagonist inhibits the gene expression of transforming growth factor-beta 1 and extracellular matrix in cardiac and vascular tissues of hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:509-15.
 - 20) Swynghedauw B, Delcayre C, Cheav SL, Callens-el Amrani F. Biological basis of diastolic dysfunction of the hypertensive heart. *Eur Heart J* 1992;13 (Suppl D):2-8.
 - 21) Goldfine SM, Pena M, Magid NM, Liu SK, Borer JS. Myocardial collagen in cardiac hypertrophy resulting from chronic aortic regurgitation. *Am J Ther* 1998;5:139-46.
 - 22) Truter SL, Goldin D, Kolesar J, Dumlao TF, Borer JS. Abnormal gene expression of cardiac fibroblasts in experimental aortic regurgitation. *Am J Ther* 2000;7:237-43.
 - 23) Funck RC, Wilke A, Rupp H, Brilla CG. Regulation and role of myocardial collagen matrix remodeling in hypertensive heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1997;432:35-44.
 - 24) Brilla CG, Maisch B, Zhou G, Weber KT. Hormonal regulation of cardiac fibroblast function. *Eur Heart J* 1995;16 (Suppl C):45-50.