Original Articles Korean Circulation J 2002;32(2):118-124

돼지 관동맥 모형에서 Holmium-166을 이용한 방사선 조사 요법이 혈관 내피세포 기능에 미치는 영향

전남대학교병원 심장센터,[1] 핵의학과,[2] 전남대학교 의과학연구소,[3] 한국원자력연구소 하나로센터[4]
류제영[1] · 정명호[3] · 이상록[1] · 홍영준[1] · 이승현[1] · 박옥영[1]
정우곤[1] · 김 원[1] · 김주한[1] · 염주협[1] · 송호천[2] · 범희승[2]
박경배[4] · 안영근[1] · 조정관[3] · 박종춘[3] · 백영홍[3] · 강정채[3]

The Effects of Radiation Using Ho-166 on Endothelial Function in a Porcine Coronary Model

Jay Young Rhew, MD[1], Myung Ho Jeong, MD[3], Sang Rok Lee, MD[1], Young Joon Hong, MD[1], Seng Hyun Lee, MD[1], Ok Young Park, MD[1], Woo Kon Jeong, MD[1], Weon Kim, MD[1], Ju Han Kim, MD[1], Ju Hyup Yum, MD[1], Ho Cheon Song, MD[2], Hee Seung Bom, MD[2], Kyung Bae Park, PhD[4], Young Keun Ahn, MD[1], Jeong Gwan Cho, MD[3], Jong Chun Park, MD[3], Yung Hong Baik, MD[3] and Jung Chaee Kang, MD[3]

[1]The Heart Center, [2]Department of Nuclear Medicine, Chonnam National University Hospital, Gwangju,
[3]The Research Institute of Medical Sciences, Chonnam National University, Gwangju,
[4]Atomic Energy Research Institute, Daejun, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: It has been reported that intracoronary radiation therapy (ICRT) using a Ho-166 coated balloon inhibits restenosis of porcine coronary arteries. However, the consequences of ICRT on coronary artery endothelial function are unknown. The aim of this study is to investigate the effects of ICRT using a Ho-166 balloon on coronary artery endothelial function and vasomotor reactivity. **Materials and Methods**: Female pigs (25-35 kg) were orally premedicated daily with aspirin (100 mg) and ticlopidine (250 mg) for the duration of the study. Under sterile conditions with local anesthesia of the skin provided by 2% lidocaine, an arteriotomy of the left carotid artery was performed, an 8 Fr sheath was inserted, and intraarterial heparin sodium (10,000 IU) was injected. Under fluoroscopic guidance, the coronary artery main branch was selected through an 8 Fr guiding catheter for coronary artery overdilation injury (balloon to artery ratio, 1.3 : 1) and ICRT. A Ho-166 coated balloon prepared to deliver 20 Gy at a depth of 2 mm from the balloon surface was used for ICRT. The coronary artery main branch in each pig was randomly assigned to either balloon injury (Group I) or balloon injury plus ICRT (Group II). Coronary artery segments were taken from the animals at 0 week (n=8), 4 weeks (n=6) and 8 weeks (n=8) after the intervention. Data in each group denote the relative ratio compared to non-injured coronary artery and are expressed as mean±standard error of mean. **Results**: The degree of KCl-induced contractile response (g) was not different between the two groups at 0 and 4 weeks, but was significantly decreased in group II compared to group I at 8 weeks (I : 1.04

논문접수일 : 2001년 11월 20일
심사완료일 : 2002년 1월 29일
교신저자 : 정명호, 501-757 광주광역시 동구 학1동 8번지 전남대학교병원 심장센터
전화 : (062) 220-6243 · 전송 : (062) 228-7174 · E-mail : myungho@chollian.net

±0.06, II : 0.79±0.07, p=0.014). In rings precontracted with prostaglandin F 2α (PGF 2α), the degree of NO-dependent relaxation (%) induced with substance P was significantly decreased in group II compared to group I at 0 week (I : 0.93±0.33, II : 0.47±0.31, p=0.03), but the difference between the two groups was not significant at 4 and 8 weeks. In rings precontracted with PGF 2α and LAME in the presence of indomethacin, the degree of EDHF-induced relaxation (%) using substance P was not different between the two groups at 0, 4 and 8 weeks ; nor was the degree of sodium nitroprusside-induced endothelium independent relaxation (%) in depolarized conditions with PGF 2α **Conclusion** : Endothelial function of the porcine coronary artery is only transiently impaired after ICRT using a Ho-166 coated balloon. Therefore this therapy can be used as an effective method to prevent restenosis after percutaneous coronary intervention. **(Korean Circulation J 2002;32(2):118-124)**

KEY WORDS : Coronary restenosis ; Endothelium ; Angioplasty ; Radiation.

서 론

관동맥 풍선 확장술 후에 약 30 40%에서는 신생내막 증식과 손상받은 동맥의 수축성 재형성(negative remodeling)에 의해서 재협착이 발생한다.[1] 재협착을 막기 위해서 여러 가지 약물을 이용한 시도가 있었으나, 결과는 희망적이지 못하였다.[2] 현재까지는 관동맥 스텐트 시술만이 풍선 확장술 후에 발생하는 수축성 재형성을 억제하여 재협착률을 20 30%로 감소시킬 수 있는 방법이나, 신생내막 증식에 의한 재협착은 아직도 해결해야 할 문제점으로 남아 있다.[3-5]

동물 실험에서 베타와 감마선을 이용한 국소 방사선조사 요법이 수축성 재형성 뿐만 아니라 신생내막 증식을 억제하는 것으로 밝혀지고,[6-9] 방사선조사 요법의 단기 효과가 임상적으로 확인되어 재협착을 예방하고 치료하는 데 유용한 치료법으로 기대되고 있다.[10-13] 국소 방사선조사 요법의 재협착 예방 효과에 대한 단기간 및 중기간 연구 결과는 보고된 바 있지만, 관동맥의 개통(patency)에 미치는 장기효과에 대한 연구는 현재 진행 중이다.

동물 실험에서 국소 방사선조사 요법 후에 혈관 내피세포가 손상되어 acetylcholine, serotonin, nitroglycerin에 대한 반응이 저하된다고 보고되었다.[14-18] Wiedermann 등[15]은 돼지 관동맥에서 국소 방사선조사 요법을 시행한 4주 후에 acetylcholine에 대한 반응은 유지되나, nitroglycerine에 대한 반응이 감소하고, 혈관 내피세포의 이 같은 혈관운동 기능 이상은 6개월 후에 회복된다고 보고하였다. Thorin 등[19]은 관동맥 안에 방사선조사를 실시한 6주 후에 내피세포 의존성 이완 인자(endothelium-derived relaxing factor : EDRF)와 내피세포 의존성 과분극 인자(endothelium-derived hyperpolarizing factor : EDHF)에 의한 관동맥 확장이 감소한다고 하였다.

국소 방사선조사 요법 후에 혈관 내피세포 기능의 보존은 혈관 성장과 관계가 있으며, 혈관 확장과 수축사이의 균형 유지에도 중요한 역할을 한다. 만약 국소 방사선조사 요법 후에 혈관 내피세포 기능이상이 지속되면 관동맥 안에 지연 혈전생성과 죽상동맥경화가 초래되지만, 방사선조사 후 내피세포 기능이 조기에 회복되면 재협착 발생을 낮출 수 있을 것으로 생각되고 있다. Holmium (Ho)-166을 이용한 관동맥내 방사선 조사는 돼지 관동맥내 신생내막 증식을 억제한다고 보고된 바 있으며,[20] 본 연구는 돼지 관동맥 재협착 모형에서 Holmium(Ho)-166을 이용한 국소 방사선조사 요법 후 혈관 내피세포 기능과 혈관운동 반응성에 대한 영향을 알아보고자 시행하였다.

재료 및 방법

재 료

실험 동물로 25 35 kg의 암돼지를 이용하였고, 3일 전부터 일일 aspirin 100 mg, ticlopidine 250 mg을 투여하였다. 마취 후 좌측 경동맥을 절개하여 유도도자 안으로 풍선도자를 관동맥 주분지에 진입시켜 세 개의 주분지 가운데 하나는 과확장 손상을 가하고(I군 : 과확장 손상군), 다른 한 개의 주분지는 과확장 손상 후 Ho-166이 부착된 풍선도자를 이용한 국소 방사선조사(20 Gy, 3분)를 시행하였다(II군 : 과확장 손상 및 국소 방사선조사 요법군). 실험 조작 후 즉시(0주 : n=8), 4주(n=6), 8주(n=8)에 희생시켜 해당 관동맥을 적출하여

혈관 고리(두께 : 2 3 mm)를 만들어 내피세포의 기능을 분석하였다.

방 법

돼지 관동맥 재협착 모형과 국소방사선 조사

실험 돼지는 ketamine 12 mg/kg와 xylazine 8 mg/kg을 근육 주사하여 마취하였다. Lidocaine으로 경부를 국소 마취한 후 heparin 10,000 unit를 시술 전에 동맥 주사하고 경동맥을 절개하여 8 F 동맥관을 위치시켰다. 목표한 관동맥을 유도도자로 선별한 후 풍선도자를 이용하여 풍선 대 동맥 내경 비를 1.3 : 1로 하여 관동맥에 과확장 손상을 가하였다.

국소 방사선조사 요법은 Ho - 166을 부착한 관동맥 풍선도자를 이용하여 관동맥 과확장 손상과 동시에 시행하였으며, Ho - 166의 반감기를 고려하여, 평균 13.04 mCi의 양을 약 3분간 조사하여 평균 20 Gy의 양을 조사하였다. Ho - 166 부착 풍선도자는 $^{165}Ho(NO_3)_3$을 연구용 원자로인 하나로에서 중성자를 조사시켜(중성자속 : 1.25×1013 n/cm^2 · sec, power : 20 MW) 방사선 $^{165}Ho(NO_3)_3$를 만든 다음 10 mL vial(100 mCi/mL)에 넣어 infra - red lamp에서 건조시키고 THF : DMF (10 : 1)의 혼합용매에 polyurethane 700 mg을 녹인 용액 1 mL를 주사기로 뽑아서 건조된 vial에 넣은 후 완전히 밀봉하여 2 3시간 녹여낸 다음 위의 용액 0.35 mL를 pyrex ampoule에 취하여 이를 자체 제작한 풍선도자 코팅 장치에 장착하고 전동력을 이용하여 Ho - 166 방사선 용액이 풍선도자에 입혀지게 하여 제조하였다. 풍선도자를 위 아래로 움직이는 속도는 THF가 먼저 증발하여 막이 형성되는 것을 관찰하면서 조절하였고 최종적으로 생성된 Ho - 166 부착 풍선도자의 두께는 10 20 mm 정도이며, 전자현미경으로 폴리머 기질(matrix)내에 $^{165}Ho(NO_3)_3\ 5H_2O$의 분포도를 확인한 결과 Ho - 166이 폴리머 기질 내에 균일하게 분포되어 있었다. 방사선 선량 측정(dosimetry)에서 반경 방향 0.5 mm 깊이의 방사선조사량은 23.05 cGy/s/GBq(0.85 cGy/s/mCi)이었다.

내피세포 기능과 혈관운동 반응성

적출된 돼지 관동맥은 생리식염수(4℃)에 담가 얼음을 채운 상자에 넣어 실험실로 운반하였다. 심장을 얼음 위에 놓고 관동맥을 절단 적출하여 생리식염수에 담그고 입체현미경 하에서 주위 조직을 제거한 후 관동맥의 과확장 손상 부위를 절편제조기를 이용하여 2 3 mm의 두께로 관동맥 고리(coronary arterial ring)를 만들어 실험에 이용하였다.

수축반응은 관동맥 고리의 한 쪽을 수조 하단에 고정하고 반대쪽은 실로 묶어 isometric transducer(Grass FT03)에 연결하여 반응을 polygraph(Grass 7D)에 기록하였다. 조직 수조는 이중벽으로 된 것을 사용하여 항온 순환수조 순환기(circulator)에 연결시켜 37℃를 유지하였다. 수조 용적을 4 mL이었고 수조 액은 95% O_2와 5% CO_2 혼합가스로 포화시켜 pH 7.4를 유지시켰다. 본 실험에 사용한 생리적 영양액의 조성은 NaCl 126.9, KCl 4.70, $CaCl_2$ 1.60, $MgSO_4$ 1.17, KH_2PO_4 1.18, $NaHCO_3$ 18.00, glucose 5.5 mM이었다. 각 표본은 수조에 매단 후 5 g으로 기저 장력(baseline tension)을 유지시킨 후 35 mmol/L의 KCl이 포함되어 있는 탈분극 용액에 대한 반응으로 수축반응을 측정하였다.

내피 세포 의존성 이완능은 관동맥 고리를 $PGF_{2\alpha}$ (40 μmol/L)로 전수축(preconstriction)을 시키고 substance P(0.1 μmol/L)를 투여하여 측정하였다.

내피세포 의존성 과분극 인자에 의한 이완능은 NO synthase(NOS) 억제제인 N^{ω} - nitro - L - arginine methyl ester(NAME)를 이용하여 NOS를 억제하고 in - domethacin 처리 후 $PGF_{2\alpha}$로 관동맥 고리를 전수축시킨 다음 측정하였다.

내피세포 비의존성 이완능은 관동맥 고리를 $PGF_{2\alpha}$로 전수축시킨 후 sodium nitroprusside(SNP)를 투여하여 측정하였다.

통계학적 분석

자료는 손상받지 않은 비슷한 크기의 관동맥 주분지

Table 1. Effects of balloon injury and intracoronary radiation therapy using Ho-166 on contractile response of isolated porcine coronary artery rings

Weeks	Group I (Balloon)	Group II (Balloon+ICRT)	p
0	0.92±0.06	0.98±0.09	0.397
4	1.20±0.07	1.04±0.08	0.111
8	1.04±0.06	0.79±0.07	0.014

Data in each group denote the relative ratio of KCl-induced contractile response (g) compared to non-injured coronary artery. Data are expressed as mean±SEM. ICRT : intracoronary radiation therapy

의 실험값을 1로 하여 비교하였다. 모든 자료는 평균±표준오차로 표시하였고, I군(과확장 손상군)과 II군(과확장 손상 및 국소 방사선조사 요법군) 사이의 비교는 Mann - Whitney의 U 검정을 이용하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

수축 반응

손상받지 않은 혈관의 수축력(g)을 1로 하였을 때 수축력은 I군과 II군에서 각각 0주 0.92±0.06, 0.98±0.09, 4주 1.20±0.07, 1.04±0.08로 두 군간에 유의한 차이가 없었으나, 8주에는 각각 1.04±0.06, 0.79±0.07로 I군에 비해 II군에서 유의하게 저하되었다(p=0.014, Table 1).

Table 2. Effects of balloon injury and intracoronary radiation therapy using Ho-166 on EDRF-dependent relaxation of isolated porcine coronary artery rings

Weeks	Group I (Balloon)	Group II (Balloon+ICRT)	p
0	0.93±0.15	0.47±0.12	0.030
4	2.79±1.51	0.96±0.71	0.400
8	0.58±0.17	1.04±0.33	0.352

Data in each group denote the relative ratio of NO-dependent relaxation (%) induced with substance P compared to non-injured coronary artery. Data are expressed as mean±SEM. EDRF : endothelium-derived relaxing factor, ICRT : intracoronary radiation therapy

Table 3. Effects of balloon injury and intracoronary radiation therapy using Ho-166 on EDHF-dependent relaxation of isolated porcine coronary artery rings

Weeks	Group I (Balloon)	Group II (Balloon+ICRT)	p
0	1.43±0.72	0.36±0.02	0.100
4	0.75±0.25	1.22±0.22	0.400
8	1.07±0.24	0.88±0.45	1.000

Data in each group denote the relative ratio of EDHF-induced relaxation (%) using substance P compared to non-injured coronary artery. Data are expressed as mean ±SEM. EDHF : endothelium-derived hyperpolarizing factor, ICRT : intracoronary radiation therapy

Table 4. Effects of balloon injury and intracoronary radiation therapy using Ho-166 on endothelium-independent relaxation of isolated porcine coronary artery rings

Weeks	Group I (Balloon)	Group II (Balloon+ICRT)	p
0	0.73±0.15	1.12±0.39	0.628
4	1.15±0.21	2.65±2.31	0.400
8	1.53±0.36	1.47±0.47	0.931

Data in each group denote the relative ratio of sodium nitroprusside-induced endothelium independent relaxation (%) compared to non-injured coronary artery. Data are expressed as mean±SEM. ICRT : intracoronary radiation therapy

내피세포 의존성 이완 반응

Substance P(0.1 μmol/L)에 의한 EDRF에 의한 이완능은 손상받지 않은 혈관의 이완능을 1로 하였을 때, 0주에 I군 0.93±0.15, II군 0.47±0.12로 I군에 비해 II군에서 유의하게 낮았다(p=0.03). 4주에 측정한 내피 세포 의존성 이완능은 I군과 II군에서 각각 2.79±1.51, 0.93±0.71, 8주에는 각각 0.58±0.17, 1.04±0.33으로 4주와 8주 모두에서 두 군간에 유의한 차이가 없었으며, II군에서 0주에 관찰된 이완능 저하는 4주와 8주에 정상화되었다(Table 2).

NOS 억제제인 NAME를 이용하여 NOS를 억제하고 indomethacin 처리 후 $PGF_{2\alpha}$로 관동맥 고리를 전수축시킨 후 substance P(0.1 μmol/L)를 투여하여 측정한 내피세포 의존성 과분극 인자에 의한 이완능은(%)은 손상받지 않은 혈관의 이완능을 1로 하였을 때, 0주에 I군 1.43±0.72, II군 0.36±0.02로 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 4주에는 I군과 II군에서 각각 0.75±0.25, 1.22±0.22, 8주에는 1.07±0.24, 0.88±0.45로 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

내피세포 비의존성 이완 반응

관동맥 고리를 $PGF_{2\alpha}$로 전수축시킨 후 sodium nitroprusside에 의한 내피세피 비의존성 이완능(%)은 손상받지 않은 혈관의 이완능을 1로 하였을 때, 0주에 I군 0.73±0.15, II군 1.12±0.39로 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 4주에 측정한 내피세포 비의존성 이완능은 I군과 II군에서 각각 1.15±0.21, 2.65±2.31, 8주에 1.53±0.36, 1.47±0.47로 4주와 8주 모두에서 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 4).

고 찰

풍선 확장술 후 국소 방사선조사 요법을 추가적으로 실시한 후에 내피세포 기능 이상이 지속 할 경우에는 지연 혈전 생성과 죽상동맥경화가 초래될 것이지만, 내피세포기능이 조기에 정상으로 회복된다면 장기적인 재협

착률을 낮출 수 있을 것으로 기대된다. 풍선 확장술과 국소 방사선조사 요법을 동시에 시행하면 내탄력막(Internal elastic membrane)가 파열되는 곳에서 중막의 두께가 감소하는 형태학적 변화가 일어나 관동맥의 수동적인 기계적 특성이 감소한다고 알려져 있다. 본 연구에서 풍선 과확장 손상에 의한 내탄력막 파열은 8주까지 KCl 용액에 의한 혈관 수축능에는 영향을 주지 않았으나, 국소 방사선조사 요법을 받은 경우에는 수축능이 저하되는 것으로 보아 방사선조사에 의해 일부 중막 세포들이 사망한 것으로 생각되었다.

Substance P는 $PGF_{2\alpha}$에 의해 미리 수축된 관동맥 고리에서 내피세포 의존성 이완 인자를 유리시켜 이완을 최대로 일으키는데, 본 연구에서는 국소 방사선조사 직후에는 내피세포-의존성 이완능이 감소되나 4주 후에는 대조군과 유의한 차이를 보이지 않아서, 국소 방사선조사 4주 이후에는 관동맥 내피세포가 재생되고 기능도 정상화 됨을 알 수 있었다. 반면에 $PGF_{2\alpha}$에 의해 미리 수축된 관동맥 고리에 NOS 억제제인 NAME와 indomethacin을 전처치하고 substance P에 의한 이완 반응으로 평가한 내피세포 의존성 과분극 인자에 의한 이완능이나 내피세포 비의존성 이완능은 풍선 과확장 손상만 가한 경우와 차이가 없었다. Qi 등[17]은 rabbitear 동맥 모형에서 방사선조사 직후에 acetylcholine에 의한 내피세포 의존성 이완능은 감소하지만, nitroprusside에 의한 내피세포 비의존성 이완능은 보존된다고 하였다. Thorin 등[19]은 Sr/Y90을 이용한 연구에서 내피세포 의존성 이완능이 풍선 확장술을 시행한 6주 후에 감소하고, 여기에 국소 방사선조사 요법을 병행하면 더욱 감소함을 관찰하고 국소 방사선조사 요법이 내피세포 의존성 nitric oxide(NO)의 유리나 이용능을 감소시킨다고 하였다. 그러나 Vodovotz 등[21]은 풍선 확장술과 국소 방사선조사 요법을 같이 시행하면 NO 생산에 필요한 inducible NO synthase(iNOS)가 증가하고 반면에 iNOS에 길항하여 내막 증식과 섬유화를 일으키는 transforming growth factor-β_1(TGF-β_1)의 생산은 감소한다고 하였다. 또한 Hildebrandt 등[22]은 저용량의 방사선조사는 NO-pathway를 용량 의존적으로 조절하여 항염증작용을 유도한다고 하였다. 본 연구에서 방사선조사 직후에 감소된 내피세포 의존성 이완능이 4주 후에 회복되었는데 이는 손상된 혈관 부위에 가한 저용량의 방사선조사로 내피세포의 재생이 빨라졌기 때문으로 생각된다.

성공적인 경피적 관동맥 중재술 후에 재협착은 30 50%에서 발생하며, 기전으로는 신생내막 증식과 손상받은 동맥의 수축성 재형성이다. 관동맥내의 스텐트 삽입술은 시술시 협착 부위를 효과적으로 확장시키고 만성적인 혈관의 수축성 재형성을 억제함으로써 재협착률을 20 30%로 감소시켰으나,[1)3)4)] 신생내막 증식이 스텐트 후 재협착의 중요한 원인이며, 이는 혈관의 중막층에서 이동한 평활근 세포의 급속한 증식과 관련되어 있다고 알려져 있다.[23)] 이와 같은 신생내막 증식을 억제하고자 국소 약물투여, 유전자 전달요법 등이 시도되고 있으며,[24-27)] 최근에는 스텐트내 재협착의 효과적인 치료방법의 하나로서 관동맥내 국소 방사선조사 요법이 연구되고 있고, 현재까지의 임상 연구 결과는 크게 고무적이다.[28)]

국소 방사선조사 요법으로는 베타선과 감마선이 연구되고 있는데, 베타선은 전자(electron)를 방출하여 조직 투과성이 제한되어 있고, 치료 효과는 대부분 방사선 방출원(radioactive source)로부터 2 3 mm 이내의 조직에서 일어난다. 반면에 감마선은 광자(photon)를 방출하여 조직 투과성이 10 mm 이상이어서 원하지 않는 다른 조직에도 영향을 줄 수 있다. Verin 등[29)]은 전에 관동맥 중재술을 실시받은 적이 없는 181명의 환자를 대상으로 yttrium-90(beta-선)을 이용하여 풍선 확장술 후 국소 방사선조사 요법을 실시하였는데, 시술 후 6개월 째의 재협착률은 고용량의 방사선조사 군에서 낮았으며, 합병증은 차이가 없었다고 보고하였다.

Ho-166은 반감기가 26.8시간으로 길어서 인체에 사용하기에 적당하고 주로 베타선을 방출하며(95%), 최대 조직 투과 두께가 8.7 mm이고 투여량의 90%가 분포하는 X90이 2.1 mm로 안전성이 우수하고 동시에 미량의 감마선(5%)을 내어 영상 진단에도 편리하다. 또한 값이 싸고 조작이 비교적 간단하여 주로 레이저 시스템에 부착하여 관동맥 중재술에 이용되어 왔으며, 재협착 예방에 대한 효과를 관찰한 보고도 있다.[20)30)]

관동맥 성형술 후 재협착의 주요 기전은 혈관 평활근 세포의 과증식인데, 방사선 요법은 적은 용량으로도 혈관 평활근세포, 섬유아세포 등의 재생 및 분할 세포의 염색체 손상을 일으켜서 세포의 증식능을 억제시키고 세포의 사망을 초래한다. 또한 혈관 외막으로부터 중막이나 내막으로의 세포들의 이동과 세포외 기질의 침착을 억

제하여 재협착을 줄이는 것으로 추정되고 있다.

본 연구의 제한점은 첫째, 국소 방사선조사 요법 후 8주까지의 내피세포 기능을 평가한 것이어서 장기적으로 이러한 효과가 유지될 것인지에 대해 확실한 결론을 내릴 수는 없다. 둘째, 정상 돼지 관동맥에 과확장 손상을 가하여 얻은 결과이므로 사람 관동맥의 고콜레스테롤혈증과 죽상동맥경화에 의한 병변에 적용할 수 있을 지는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 Ho - 166을 부착한 풍선도자를 이용한 국소 방사선조사 요법은 시술 후 조기에 내피 세포 기능이 회복되어 지연 혈전 생성이나 죽상동맥경화성 합병증을 최소화할 수 있어 관동맥 재협착 예방에 효과적으로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

돼지 관동맥 재협착 모형에서 Ho - 166을 이용한 관동맥내 국소 방사선조사 요법이 재협착을 줄일 수 있음이 보고된 바 있으나 장기적인 치료 효과와 관련이 있는 관동맥 내피세포 기능에 미치는 영향에 대해서는 아직까지 밝혀져 있지 않다. 본 연구는 돼지 관동맥 재협착 모형에서 Ho - 166을 이용한 국소 방사선조사 요법이 내피세포 기능과 혈관운동 반응성에 대한 영향을 알아보고자 시행되었다.

방 법 :

실험 동물로 25 35 kg의 암돼지를 이용하였고, 3일 전부터 일일 aspirin 100 mg, ticlopidine 250 mg을 투여하였다. 마취후 좌측 경동맥을 절개하여 유도도자 안으로 풍선도자를 관동맥 주분지에 진입시켜 세 개의 주분지 가운데 하나는 과확장 손상을 가하고(I군 : 과확장 손상군), 다른 한 개의 주분지는 과확장 손상후 Ho - 166이 부착된 풍선도자를 이용한 국소 방사선조사(20 Gy, 3분)를 시행하였다(II군 : 과확장 손상 및 국소 방사선조사 요법군). 실험 조작후 즉시(0주 : n=8), 4주(n=6), 8주(n=8)에 희생시켜 해당 관동맥을 적출하여 혈관 고리(두께 : 2 3 mm)를 만들어 내피세포의 기능을 분석하였다.

결 과 :

KCl을 포함한 탈분극 용액에서 5 g으로 기저 장력을 준 상태에서 측정한 수축력은 손상받지 않은 혈관의 수축력(g)을 1로 하였을 때 0주와 4주에는 양군간에 유의한 차이가 없었으나, 8주에는 I군 1.04±0.06, II군 0.79±0.07로서 II군에서 I군에 비해서 유의하게 낮았다(p=0.014). $PGF_{2\alpha}$로 전수축시키고 substance p에 의한 내피 세포 의존성 이완능(%)은 손상받지 않은 혈관의 이완능을 1로 하였을 때 0주에 I군 0.93±0.15, II군 0.47±0.12로서 II군에서 I군에 비해서 유의하게 낮았으나, 4주와 8주에는 양군간에 유의한 차이가 없었다. NO synthase(NOS) 억제제인 N^{ω} - nitro - L - argi - nine methyl ester(NAME)와 indomethacin 처리 후 $PGF_{2\alpha}$로 혈관 고리를 전수축시킨 후 substance p에 의한 내피세포 의존성 과분극 인자에 의한 이완능은(%)은 추적 관찰기간 내내 양군간에 유의한 차이가 없었다. $PGF_{2\alpha}$로 전수축시킨 후 sodium nitroprusside에 의한 내피세피 비의존성 이완능(%)은 추적 관찰기간 내내 양군간에 유의한 차이가 없었다.

결 론 :

Ho - 166을 이용한 국소 방사선조사 요법은 내피 세포 의존성 이완능을 방사선조사 직후에는 감소시켰으나, 4주 이후에는 회복되어 관동맥 내피세포의 지속적인 기능이상을 일으키지 않아 관동맥 재협착을 예방하는 데 유용하게 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 관동맥 재협착 ; 방사선 치료 ; 경피적 관동맥 중재술 ; 내피세포.

본 연구는 2001년도 한국원자력연구소 연구비의 지원에 의해 이루어졌음.

REFERENCES

1) Bittl JA. *Advances in coronary angioplasty. N Engl J Med 1996;335:1290-302.*
2) Mak KH, Topol EJ. *Clinical trials to prevent restenosis after percutaneous coronary revascularization. Ann N Y Acad Sci 1997;811:255-84.*
3) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P. *A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1994;331: 489-95.*
4) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M. *A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl J Med 1994;331:496-501.*
5) Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia

E, Macaya C, Sousa E, van der Giessen W, Colombo A, Seabra-Gomes R, Kiemeneij F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Haude M, Klugmann S, Morel MA. *Randomized comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease. Lancet 1998;352: 673-81.*

6) Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. *Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. J Am Coll Cardiol 1994;23:1491-8.*
7) Verin V, Popowski Y, Urban P, Belenger J, Redard M, Costa M, Widmer MC, Rouzaud M, Nouet P, Grob E. *Intraarterial beta irradiation prevents neointimal hyperplasia in a hypercholesterolemic rabbit restenosis model. Circulation 1995;92:2284-90.*
8) Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Wang C, Gravanis MB, Cipolla GD, Hillstead RA, King SB 3rd. *Intracoronary low-dose beta-irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in the swine restenosis model. Circulation 1995;92:3025-31.*
9) Waksman R, Rodriguez JC, Robinson KA, Cipolla GD, Crocker IR, Scott NA, King SB 3rd, Wilcox JN. *Effect of intravascular irradiation on cell proliferation, apoptosis and vascular remodeling after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. Circulation 1997;96: 1944-52.*
10) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steurterman S, Morris NB, Leon MB, Tripuraneni P. *Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. N Engl J Med 1997;336:1697-703.*
11) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Russo RJ, Cloutier DA, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Norman S, Tripuraneni P. *Two-year follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. Circulation 1999;99:243-7.*
12) King SB 3rd, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, Macdonald J, Anderberg K, Crocker IR. *Endovascular beta radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT). Circulation 1998;97:2025-30.*
13) Meerkin D, Tardif JC, Crocker IR, Arsenault A, Joyal M, Lucier G, King SB 3rd, Williams DO, Serruys PW, Bonan R. *Effects of intracoronary -radiation therapy after coronary angioplasty: an Intravascular Ultrasound study. Circulation 1999;99:1660-5.*
14) Menendez JC, Casanova D, Amado JA, Salas E, Garcia-Unzueta MT, Fernandez F, de la Lastra LP, Berrazueta JR. *Effects of radiation on endothelial function. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:905-13.*
15) Wiedermann JG, Leavy JA, Amols H, Schwartz A, Homma S, Marboe C, Weinberger J. *Effects of high-dose intracoronary irradiation on vasomotor function and smooth muscle histopathology. Am J Physiol 1994;267: H125-32.*
16) Bourlier V, Diserbo M, Joyeux M, Ribuot C, Multon E, Gourmelon P, Verdetti J. *Early effects of acute α-radiation on vascular arterial tone. Br J Pharmacol 1998;123: 1168-72.*
17) Qi F, Sugihara T, Hattori Y, Yamamoto Y, Kanno M, Abe K. *Functional and morphological damage of endothelium in rabbit ear artery following irradiation with cobalt 60. Br J Pharmacol 1998;123:653-60.*
18) Maynard KI, Stewart-Lee AL, Milner P, Burnstock G. *X-irradiation attenuates relaxant responses in the rabbit ear artery. Br J Pharmacol 1992;105:126-8.*
19) Thorin E, Meerkin D, Bertrand OF, Paiement P, Joyal M, Bonan R. *Influence of postangioplasty β-irradiation on endothelial function in porcine coronary arteries. Circulation 2000;101:1430-5.*
20) Lee SU, Jeong MH, Park HW, Cho JH, Kim NH, Kim KH, Park JC, Ahn YK, Bom HS, Chung HJ, Song HC, Min JJ, Park KB, Kim YM, Park WW, Cho JG, Park JC, Kang JC. *The effects of local radiation using Ho-166 balloon on porcine coronary restenosis. Korean Circ J 2000; 30:1139-48.*
21) Vodovotz Y, Waksman R. *Potential roles for nitric oxide and transforming growth factor-* β_1 *in endovascular brachytherapy In: Waksman R, editor. Vascular brachytherapy. Armonk, NY: Futura Publishing Co.; 1999. p.139-46.*
22) Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN, Alam CA, Colville-Nash PR, Trott KR. *Mechanism of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy. Int J Radiat Biol 1998;74:367-78.*
23) Kuntz RE, Safian RD, Levine MJ, Reis GJ, Diver DJ, Baim DS. *Novel approach to the analysis of restenosis after the use of three new coronary devices. J Am Coll Cardiol 1992;19:1493-9.*
24) Jeong MH, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Kang JC. *Successful coronary stent implantation using local NO donor delivery. J Interv Cardilol 2000;13:1-6.*
25) Jeong MH, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Kang JC. *Local endothelin receptor blocker delivery inhibits porcine coronary stent restenosis. Am J Cardiol 1998;82:105S.*
26) Jeong MH, Ahn YK, Lee SU, Cha KS, Cho JG, Park JC, Kang JC. *Local delivery of paclitaxel nanoparticle inhibits in-stent restenosis. Am J Cardiol 1999;83:87P.*
27) Ahn YK, Jeong MH, Kim KK, Cho JG, Park JC, Kang JC. *Local RAD50 gene delivery regresses in-stent neointimal hyperplasia. Am J Cardiol 1999;83:63P.*
28) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB, Tripuraneni P. *Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. N Engl J Med 1997;336:1697-703.*
29) Verin V, Popowski Y, de Bruyne B, Baumgart D, Sauerwein W, Lins M, Kovacs G, Thomas M, Calman F, Disco C, Serruys PW, Wijns W. *Endoluminal beta-radiation therapy for the prevention of coronary restenosis after balloon angioplasty. N Engl J Med 2001;344:243-9.*
30) de Marchena EJ, Mallon SM, Knopf WD, Parr K, Moses JW, Murphy-Chutorian D, Myerburg RJ. *Effectiveness of holmium laser-assisted coronary angioplasty. Am J Cardiol 1994;73:117-21.*