특발성 폐동맥고혈압의 병태생리

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과
나승원, 이상도

Cellular and Molecular Pathophysiology of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

Seung Won Ra, M.D., Sang-Do Lee, M.D.
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

폐순환은 저압, 고유량 체계이고 정상적으로는 관류가 안 되는 폐혈관들을 동원할 수 있는 능력이 크다. 따라서 폐동맥의 혈관벽은 얇고 낮은 경벽압(transmural pressure)을 유지하고 있다. 폐동맥고혈압은 작은 폐동맥에 병변이 발생하여 혈관내부공간이 줄어들고 점차적으로 폐혈관저항이 증가하는 병이다. 결과적으로 우심실의 후부하가 증가되어 우심실 부전이 발생하게 된다.

폐동맥고혈압에서 폐혈관 저항의 증가를 초래하는 원인에는 폐혈관 수축, 내피세포와 혈관 평활근세포의 증식을 동반한 혈관구조의 재형성 및 혈전증(thrombosis)이 있다[1]. 이 중에서 폐동맥 고혈압의 병인 중 가장 중요한 것은 폐혈관 내피세포의 증식과 혈관구조의 재형성으로 인한 폐동맥 폐쇄이다[2]. 폐혈관 구조의 재형성 과정은 혈관벽의 전층에서 일어나며 폐동맥벽의 같은 구역내에 있는 세포들이 이질성을 보인다[2].

세포성 변화

1. 평활근세포와 섬유모세포

폐혈관벽의 각 세포들(내피세포, 평활근세포, 섬유모세포)은 손상에 대한 반응으로 각각 특이한 역할을 한다[2]. 폐동맥 고혈압의 혈관구조 재형성에서 공통되는 특징은 근육층이 없는 호흡성 세엽내의 작은 말초 폐동맥으로 평활근이 자라서 들어오는 것이다. 폐동맥 분지의 말초부위에서 근육화가 일어나는 세포학적 과정은 잘 알려져 있지 않으나, 내피세포와 내부 탄력판(internal elastic lamina) 사이에 신생혈관내막(neointima)이라는 근 섬유모세포(myofibroblast)와 세포외기질의 층이 형성되는 것이 심한 폐고혈압의 특징이다. 많은 폐고혈압의 형태에서 혈관벽이 두꺼워질수록 맥관벽혈관(vasa vasorum)의 혈관신생(neovascularization)이 동시에 증가한다. 이러한 혈관신생은 일차적으로 외막(adventitia)에서 발생하지만 중막의 바깥부분까지 이르기도 한다. 이러한 외막의 혈관형성은 순환하고 있는 전구세포들이 외막측으로부터 혈관벽에 접근할 수 있는 통로를 제공한다.

2. 내피세포

많은 폐동맥고혈압 증례에서 지리멸렬한 내피세포 증식으로 총상모양(plexiform)의 병변이 형성되는 것이 알려져 있다[1,3]. 어떤 유발 자극이나 손상이 비정상적인 내피세포의 증식을 초래하는지는 알려져 있지 않지만, 아마도 유전적 감수성이 있는 사람에서 저산소증, 전단력(shear stress), 염증 또는 약이나 독소에 대한 반응으로 내피세포의 증식이 발생하는 것으로 생각된다.

특발성 폐동맥고혈압에서 내피세포의 이상을 반영하는 중요한 표지자가 총상모양의 병변에서 관찰되는 내피세포의 증식일 것이라는 주장이 제시되어 왔다. TGF-βreceptor-2나 세포자멸(apoptosis) 관련 유전자인 Bax와 같은 성장억제 유전자의 결핍이 특발성 폐동맥고혈압에서 보고되어 온 것은 흥미롭다[4].

3. 염증세포

쥐에서 monocrotaline으로 유발한 폐고혈압이나 사람

Address for correspondence: Sang-Do Lee, M.D.
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine,
388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone: 82-2-3010-3140, Fax: 82-2-3010-6968
E-mail: sdlee@amc.seoul.kr

에서 결합조직 질환과 HIV 감염에 의해 발생한 폐고혈압에서 염증기전은 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다[5]. 전신성 홍반성 낭창과 관련된 심한 폐동맥고혈압이 있는 환자를 면역억제제로 치료하였을 때 일부에서 폐동맥고혈압이 호전되는 것을 볼 수 있었는데 이는 염증과의 연관성을 말해주는 것이다[5]. 특발성 폐동맥고혈압 환자들도 일부 면역학적 장애를 가지고 있다고 생각되는데 이 중 염증이 병의 병태생리에서 중요한 역할을 할 것으로 여겨진다. 사실은 폐동맥고혈압 환자의 일부에서 초기염증 싸이토카인(proinflammatory cytokine)인 IL-1과 IL-6가 증가할 뿐만 아니라 항핵항체와 같은 자가항체가 발견된다. 폐의 조직소견에서도 RANTES와 fractalkine의 발현이 증가할 뿐만 아니라 대식세포와 임파구 등의 염증세포침윤이 관찰된다[6]. 하지만 염증기전이 폐동맥고혈압의 병태생리에서 어떤 관련이 있는지를 알기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

4. 혈소판과 혈전증

폐동맥고혈압의 발생과정에서 혈전성 병변과 혈소판 기능이상은 중요하다[7]. 폐동맥내 혈전증(in situ thrombosis)은 응고단계, 내피세포, 또는 혈소판의 이상으로 개시되고 악화된다.

분자학적 기전

폐혈관 수축은 폐고혈압 발생과정 중 초기 단계에 발생하는 것으로 알려져 있으며, 과도한 혈관수축은 내피세포의 기능 이상뿐만 아니라 칼륨이온 통로의 발현 이상이나 기능 이상과도 관련이 있다[1,2]. 내피세포의 기능 이상은 일산화질소(NO)와 프로스타사이클린(prostaglandin I_2)과 같은 혈관확장제의 생성을 만성적으로 저해하고, 엔도세린(ET-1)과 같은 혈관수축제의 지속적인 과다 발현을 유발하여 혈관긴장도에 영향을 미칠 뿐만 아니라 혈관구조의 재형성을 촉진시키므로, 이론상 약물치료의 표적이 될 수 있다. 급성으로 혈관수축을 조장하는 대부분의 자극들은 궁극적으로 세포증식을 유발하는 것 같다(예: 칼륨이온 통로 억제제, ET-1).

1. 프로스타사이클린, 혈관작용창자펩티드와 일산화질소

프로스타사이클린은 고리형 아데노신 3'－5' 당일인산(cyclic adenosine 3'－5' monophosphate, cAMP) 의존성 경로의 활성화를 통해서 작용하는 중요한 내인성 폐혈관 확장제이다. 프로스타사이클린은 또한 혈관의 평활근세포의 증식을 억제하고 혈소판 응집을 감소시킨다. 폐동맥고혈압 환자의 내피세포에서는 프로스타사이클린 합성이 감소되어있다. 특발성 폐동맥고혈압 환자에서 프로스타사이클린의 요중 대사 산물을 분석한 결과 프로스타사이클린의 안정적인 대사 산물인 6-케토프로스타글란딘 F1α의 배설되는 양이 감소되어 있는 것이 알려져 있다[8]. 폐동맥고혈압 환자의 폐에 있는 내피세포들은 프로스타사이클린 합성효소의 발현이 감소되어 있는 특징을 보이고[9], 프로스타사이클린으로 치료를 하면 중증 폐동맥고혈압 환자들의 혈역학적 상태와 임상증상 및 생존율이 향상되는 것이 관찰되었다.

폐동맥고혈압환자의 폐 조직 속 내피세포에서 일산화질소 합성효소(NO synthase)가 감소되어 있는 것이 증명되었는데 이는 내피세포에 의한 혈관확장의 장애가 있는 것을 더욱 뒷받침해준다[10].

폐동맥고혈압의 새로운 치료전략은 5형 포스포디에스테라제에 의한 고리형 구아노신 3'－5' 당일인산(cyclic guanosine 3'－5' monophosphate, cGMP)의 분해를 억제함으로써 일산화질소 의존적이며 cGMP를 매개로 하는 폐혈관의 확장을 증가시키는 것을 목표로 한다. 실데나필은 일부 폐동맥고혈압 환자의 치료제로써 장기적으로 사용해도 안전하고 효과적인 약물로 인정되어 왔다[11].

주로 신경전달물질로 작용을 하는 신경펩티드인 혈관작용창자펩티드(vasoactive intestinal peptide, VIP)는 강력한 전신혈관 및 폐혈관 확장제로 작용하며, 혈관 평활근세포의 증식을 억제하고 혈소판응집을 감소시킨다. 이러한 VIP의 농도와 면역반응이 특발성 폐동맥고혈압 환자의 폐동맥 내에서 감소되어있는 것이 밝혀졌다. 또한 특발성 고혈압 환자의 폐동맥 평활근세포에서 VIP 수용체의 발현이 증가되어 있고 특이 수용체 결합능력이 증가되어 있는데 이는 VIP가 부족하다는 것을 반영하는 것이다. 최근에 소수의 폐동맥고혈압 환자에서 흡입 VIP에 대한 급성반응과 만성반응이 증명되고 있다[12].

2. 엔도셀린-1 (ET-1)

내피세포에서 분비되는 ET-1이 폐동맥고혈압의 특징인 혈관확장/혈관수축 불균형에 중요한 역할을 한다는 근거가 많다. 다양한 원인에 의해 폐동맥 고혈압이 발생한 동물과 사람에서 ET-1이 증가되어 있고[13], 이러한 관찰들로 유추해볼 때 ET-1이 폐혈관에 작용하여 비정상적인 혈관

구조 재형성을 유발할 뿐만 아니라 폐동맥의 수축과 이완에 관여하여 폐동맥고혈압의 발생에 기여하고 있는 것을 시사한다. 지속적으로 엔도셀린 길항제 치료를 한 결과들을 살펴보면 폐동맥고혈압이 이러한 경로와 관련이 있다는 것을 알려준다.

3. 칼륨이온 통로

전압작동 칼륨이온 통로(Kv)인 Kv 1.5는 폐동맥 고혈압이 있는 사람의 폐동맥 평활근세포에서 하향 조절 되어져 있고[14], Kv 1.5와 Kv 2.1 모두 만성적인 저산소증에 의해 폐동맥고혈압이 발생한 쥐에서 하향 조절 되어져 있다[15]. 이러한 선택적인 Kv 통로의 소실은 폐동맥 평활근세포의 탈분극, 세포내 칼슘 증가 및 혈관수축과 세포증식을 유발한다. 이러한 Kv 통로의 이상이 유전적으로 결정되는 것인지 후천적인 것인지는 명확하지 않으나 식욕억제제인 dexfenfluramine과 aminorex가 직접적으로 Kv 1.5와 Kv 2.1 통로를 억제하는 것은 확실하다[16]. 만약 Kv 통로를 증가시키면 폐혈관이 확장되고 폐혈관 구조의 재형성이 퇴화할 것이다. 디클로아세테이트와 실데나필과 같은 약물은 이러한 칼륨이온통로의 발현과 기능을 향상시키는 약물이다. 대부분의 일산화질소(NO)의 혈역학적 효과는 cGMP에 의해 매개되어 protein kinase G를 활성화하여 BKCA 통로를 인산화하고 활성화시킴으로써 세포질 내 칼슘이 낮아져서 혈관확장을 일으킨다.

4. 세로토닌

폐동맥고혈압 환자에서 혈중 세로토닌이 증가하지만, 주요 저장소인 혈소판에서의 세로토닌(5-hydroxytryptamine [5-HT]) 수치는 낮다[17]. 만성적으로 저산소증 상태에 있는 쥐에게 5-HT를 주입하면 주입하지 않은 대조군에 비해 폐동맥 혈압이 더욱 상승하고 혈관구조 재형성의 효과를 배가 시키는 것이 보고되었지만[18], 5-HT가 폐혈관에 작용하는 기전은 아직도 논쟁중에 있다.

5. TGF-β superfamily

TGF-β superfamily는 TGF-β1-3, 골형성 단백질(bone morphogenetic proteins, BMPs), 액티빈(activin)과 성장 및 분화 인자들을 포함하는 다기능성의 매개물질들로 구성되어 있고[19,20], 광범위한 생리적 대사과정에서 다양한 역할을 하고 있다. BMP type-2 수용체(BMPR2)의 유전자 부호화(gene coding)에서의 배자계열 돌연변이(germline mutation)는 가족성 폐동맥고혈압의 60%에서, 특발성 폐동맥고혈압의 10～30%에서 확인되고 있다[21-23]. 일부 가족들과 산발적으로 연관되어 발생하는 환자에서 BMPR2 돌연변이가 없어서 아직 밝혀내지 못한 다른 유전자가 있을 것이라는 주장이 제시되고 있고, 아마도 이 유전자는 BMP/TGF-β 경로와 관련되어 있을 것이라고 생각되고 있다. 실제 TGF-β 수용체, ALK-1과 endoglin의 돌연변이가 유전성 출혈성 모세혈관확장(hereditary hemorrhagic telangiectasia)의 가족력이나 개인력이 있는 폐동맥고혈압 환자에서 발견되어 졌다[24,25].

6. 혈관생성(angiogenesis)과 세포자멸사(apoptosis)

혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 두 개의 타이로신 키나제 수용체인 VEGFR-1과 VEGFR-2에 작용하는 내피세포 특이 혈관형성 분열촉진물질(endothelial-cell-specific-angiogenic mitogen) 이다. 비록 폐에 많이 발현되어있는 VEGF의 생리적인 역할은 잘 모르지만 VEGF가 폐혈관 내피세포의 유지와 생존을 지지한다고 주장되어 왔다. 폐동맥고혈압 환자에서는 총상모양의 병변을 포함하여 폐혈관 내에 VEGF 발현이 증가되어 있다[3,26].

혈소판 유도 성장인자(platelet derived growth factor, PDGF), 염기성섬유모세포성장인자(basic fibroblast growth factor, BFGF), 상피성장인자(Epidermal growth factor, EGF)를 포함한 다양한 다른 성장인자들 역시 혈관구조 재형성에 관여하고 폐동맥 고혈압 환자의 폐에서 증가되어 있는 것으로 보고되고 있다. 폐혈관에서 이러한 성장인자들이 유도되는 기전은 잘 모르지만, 사람의 폐 내피세포에서 과산화수소는 PDGF의 발현을 유발하므로 활성산소가 연관이 있을 것으로 알려져 있다. 또한 저산소증, 기계적 신장과 전단력도 PDGF 발현을 유발한다.

7. Proteolysis

선천성 심장질환과 폐혈관질환을 가진 환자의 폐동맥에 있는 탄력소(elastin)가 분해되고 있는 것이 발견되었는데 이는 세포외바탕질(extracellular matrix)의 단백질 분해가 폐혈관 질환의 발병기전에서 중요한 역할을 할 수 있다는 증거를 뒷받침해준다[27]. 이러한 연구들은 저산소증과 monocrotaline으로 유발한 쥐 모델의 폐고혈압에서 손상자극이 있은 후 매우 초기에 폐동맥내의 엘라스타제(elastase) 활성도가 증가되어있는 것이 밝혀지면서 지지를 얻었다[27]. 뒤따른 연구에서는 엘라스타제 억제제를 주입함으로써 질병의 진행을 막는 것이 증명되었다[28,29].

결 론

폐동맥고혈압은 다인성 병리생물학적 요소를 가지고 있는 질환으로 한가지 요인이나 유전자 변이로 모든 폐동맥고혈압의 형태와 증례를 설명할 수 없을 것이다. 하지만 현재의 프로스타사이클린, 엔도세린 길항제, 포스포디에스테라아제 억제제와 같은 약물이 빠르게 개발될 수 있었던 것은 폐동맥고혈압의 발생기전에 대한 이해에서 비롯되었다. 폐동맥고혈압에 대한 발생기전이 더 많이 밝혀지고 이해할 수 있게 되면 가까운 미래에 이온통로 대치치료나 골수의 전구세포를 이용한 cell-based therapy와 같은 새로운 치료법이 개발 될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Voelkel NF, Tuder RM, Weir EK. Pathophysiology of primary pulmonary hypertension. In: Rubin L, Rich S, editors. Primary pulmonary hypertension. New York, NY: Marcel Dekker; 1997. p. 83-129.
2. Jeffery TK, Morrell NW. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. Prog Cardiovasc Dis 2002;45:173-202.
3. Cool CD, Stewart JS, Werahera P, Miller GJ, Williams RL, Voelkel NF, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. Am J Pathol 1999;155:411-9.
4. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, Voelkel NF, Tuder RM. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. Circ Res 2001;88:E2-11.
5. Dorfmüller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2003;22:358-63.
6. Balabanian K, Foussat A, Dorfmuller P, Durand-Gasselin I, Capel F, Bouchet-Delbos L, et al. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1419-25.
7. Hervé P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. Clin Chest Med 2001;22:451-8.
8. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992;327:70-5.
9. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1999;159: 1925-32.
10. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995;333:214-21.
11. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation 2003;108:2066-9.
12. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, Raderer M, Stiebellehner L, Vonbank K, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. J Clin Invest 2003;111:1339-46.
13. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1993;328:1732-9.
14. Yuan XJ, Wang J, Juhaszova M, Gaine SP, Rubin LJ. Attenuated K+ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. Lancet 1998;351:726-7.
15. Michelakis ED, McMurtry MS, Wu XC, Dyck JR, Moudgil R, Hopkins TA, et al. Dichloroacetate, a metabolic modulator, prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats: role of increased expression and activity of voltage-gated potassium channels. Circulation 2002;105:244-50.
16. Weir EK, Reeve HL, Huang JM, Michelakis E, Nelson DP, Hampl V, et al. Anorexic agents aminorex, fenfluramine, and dexfenfluramine inhibit potassium current in rat pulmonary vascular smooth muscle and cause pulmonary vasoconstriction. Circulation 1996;94:2216-20.
17. Hervé P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. Am J Med 1995;99:249-54.
18. Eddahibi S, Raffestin B, Pham I, Launay JM, Aegerter P, Sitbon M, et al. Treatment with 5-HT potentiates development of pulmonary hypertension in chronically hypoxic rats. Am J Physiol 1997;272:H1173-81.
19. Massague J, Chen YG. Controlling TGF-beta signaling. Genes Dev 2000;14:627-44.
20. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling

from cell membrane to the nucleus. Cell 2003;113: 685-700.

21. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. Am J Hum Genet 2000;67:737-44.
22. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, Loyd JE, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. Nat Genet 2000;26:81-4.
23. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. J Med Genet 2000;37:741-5.
24. Chaouat A, Coulet F, Favre C, Simonneau G, Weitzenblum E, Soubrier F, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. Thorax 2004;59:446-8.
25. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. N Engl J Med 2001;345:325-34.
26. Tuder RM, Chacon M, Alger L, Wang J, Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. J Pathol 2001;195:367-74.
27. Rabinovitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. Chest 1998;114: 213S-24S.
28. Cowan KN, Heilbut A, Humpl T, Lam C, Ito S, Rabinovitch M. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastase inhibitor. Nat Med 2000;6:698-702.
29. Cowan KN, Jones PL, Rabinovitch M. Elastase and matrix metalloproteinase inhibitors induce regression, and tenascin-C antisense prevents progression, of vascular disease. J Clin Invest 2000;105:21-34.