

## 내유동맥(Internal Mammary Artery) 및 이식된 복제정맥(Grafted Saphenous Veins)에서의 Acetylcholine 주사에 대한 혈관 내막의존성 반응

울산의대 서울중앙병원 내과

박승정 · 송재관 · 박성욱 · 김재중 · 이미화 · 이종구

Abstract =

Acetylcholine-induced Endothelium-dependent Responses in the  
Internal Mammary Artery and Grafted Saphenous Vein in Humans(in vivo)

Seung-Jung Park, M.D., Jae-Kwan Song, M.D., Seong-Wook Park, M.D.,  
Jae-Joong Kim, M.D., Mee Hwa Lee, M.D., Simon Jong-Koo Lee, M.D.

Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan

**Background :** Coronary artery bypass grafts obtained from internal mammary artery(IMA) have a greater patency rate than do saphenous vein grafts(SVG). The release or production of endothelium-derived relaxing factor(EDRF), which regulates blood flow and inhibits platelets function, may contribute to the higher patency rate of IMA. In order to evaluate the difference between endothelium dependent relaxation in IMA and in grafted saphenous veins, we observed acetylcholine responses of IMAs and SVGs in humans.

**Method :** Incremental dose of acetylcholine(Ach : A1-20, A2-50, A3-100 $\mu$ g) or single dose of acetylcholine(A3) were infused into the non-grafted IMA in 16 patients with different clinical presentation of coronary artery disease(3 with stable angina, 2 with acute myocardial infarction, 4 with variant angina and atypical chest pain syndrome in 7). After the dose-response to Ach was completed nitroglycerine 200 $\mu$ g was injected into the IMA. Graded dose of Ach(A1, A2, A3) was also infused in 13 grafted saphenous veins(SVG).

**Results :** The overall vascular effects of Ach into the IMA were dilatory responses regardless of different clinical presentation. Two or 3 minutes after Ach injection, the diameter of IMA increased by 9.2% (A1) and 16.7% (A3) respectively( $p < 0.01$ ). Maximal dilatory response after A3 was comparable to that after nitroglycerin injection. Angiographically normal segments of SVGs also increased its diameter 2 minutes after Ach injection(7.2% with A1, 6.9% with A2 and 8.5% with A3). Thus the degree of relaxation of IMA was more prominent than that of SVGs. Angiographically diseased segments of SVGs had no response after Ach injection. The overall responses of native coronary artery to Ach was dose dependent constriction.

**Conclusion :** Injection of Ach to IMA and angiographically normal segments of SVGs caused vascular dilatation probably due to EDRF response. However the degree of relaxation was

more prominent in IMA than in SVG. Angiographically diseased segments of SVGs had no response to Ach injection, suggesting that diseased SVG does not produce EDRF. However the findings of a consistent Ach-induced EDRF relaxation in the SVGs despite of constrictive responses in the majority of native coronary arteries might suggest that the regenerated endothelial cells in the SVGs were probably of saphenous vein origin rather than derived from the coronary arterial endothelium.

**KEY WORDS :** Endothelium-dependent relaxation · Internal mammary artery · Grafted saphenous veins.

## 서 론

관동맥 우회로수술시에 이식혈관으로써 내유동맥(internal mammary artery)은 복제정맥에 비해서 장기 생존율이 월등히 좋은 것으로 되어 있는데<sup>1-5)</sup>, 이러한 차이는 동맥과 정맥의 생리적인 특성이 다르기 때문으로 이해되고 있으며, 특히 복제정맥 이식후 폐쇄과정에는 혈소판 자체 및 혈소판과 혈관내막과의 상호작용 활성도가 크게 관여하고 있는 것으로 되어있다<sup>6)</sup>.

Furchgott등<sup>7)</sup>에 의해서 acetylcholine(Ach)에 대한 혈관 확장반응에 혈관 내피세포의 역할이 밝혀진 후로, 많은 실험동물 및 사람을 대상으로 여러 종류의 혈관에서 Ach에 대한 내피세포 의존성 확장반응(endothelium-dependent relaxation)을 확인하였다<sup>8-11)</sup>. 혈관의 내피세포는 Ach의 자극에 의해서 endothelium-derived relaxing factor(EDRF)를 분비하게 되는데 이는 혈류량의 증가나<sup>12,13)</sup>, 혈소판의 유리물질인 adenosine diphosphate, serotonin 및 thrombin등에 의해서도 분비가 자극된다<sup>7,14)</sup>. EDRF의 정체는 확실히 규명되어 있지는 않으나, nitric oxide로 사료되는데<sup>15-17)</sup> 이는 강한 혈관확장 및 혈소판의 응집 억제작용을 갖으므로써<sup>18-20)</sup>, 혈소판이나 응고 반응이 활성화되는 국소 부위에서 혈관 경련 및 혈전 형성을 방지할 수 있는 역할을 갖는다.

이러한 혈관내피 세포의 보호 기능이 관동맥 우회로수술후의 단기 및 장기 폐쇄과정에 관여하리라는 가정을 하게 되었으며, 이식된 내유동맥의 장기 생존율이 좋은 이유를 혈관 내피 세포의 보호기능으로 설명하고자하는 시도가 이루어지고 있다. 동물 실험에서는 이미 정맥에서 보다는 동맥 혈관에서 내피세포 의존성 혈관확장 정도가 현저히

크다는 것이 확인 되었다<sup>8,21)</sup>.

본 연구에서는 인체내의 내유동맥 및 이식된 복제정맥에서의 Ach에 대한 혈관반응을 비교관찰함으로써 인체내에서의 동맥 및 정맥의 내피세포 의존성 확장정도의 차이를 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

내유동맥 조영을 시행한 16예의 환자(남 13, 여 3)는 평균연령이 52세(35~60세)로, 8예에서는 Ach을 증량 투여하였으며, 8예에서는 Ach 100 $\mu$ g을 한번에 투여하였다. 환자의 임상형태는 비정형흉통으로 정상 관동맥조영소견을 보인 경우가 7예, 변이형 협심증이 4예, 급성 심근경색증이 2예, 다혈관질환으로 관동맥 우회로술을 시행했던 경우가 3예였다.

이식된 복제정맥 조영술은 6명의 환자에서 13 이식혈관에서 가능했으며, 6예 모두 남자 환자로 평균 연령이 59세(45~68세)였다. 관동맥 우회로술후 추적조영을 시행한 평균 기간은 7.6개월이었다.

### 2. 방 법

혈관조영술 5일전부터 심혈관계 약물은 일절 투약을 중단하였다. 내유동맥 조영술은 우관동맥 Judkins 도자를 이용하거나, 내유동맥 조영도자를 이용하여 좌측 내유동맥을 조영하였으며, 이식된 복제정맥의 조영은 우측 Judkins 도자나 이식 혈관 조영 도자를 이용하였다. 일시적인 심박동기를 우심실 침부에 위치시키고 환자의 테이블과 X-ray 튜브를 고정 시킨후에 내유동맥 및 복제정맥 내로 Ach을 투여 하였다.

Ach은 0.9% 식염수에 희석하여 5cc로 만들어서 20초간 주사하였으며, 20 $\mu$ g(A1), 50 $\mu$ g(A2), 100 $\mu$ g(A3) 순서로 점량 투여하였다. 내유동맥 조영 8예에서는 처음에 바로 A3(100 $\mu$ g) 용량을 주사하여 용량에 따른 차이를 관찰하였다. Ach의 증량 투여시 각용량별 주사 간격은 최소한 4분 이상으로 하였으며, 각각 주사후 1분에 조영 촬영을 실시하여 시간의 경과에 따른 변화를 관찰하였다. 결과 분석은 35mm 조영상을 9 $\times$ 12inch 스크린에 투사하여 확장기말 영상에서 각 분획별로 내유동맥의 경우는 48곳을, 복제정맥의 경우는 43곳을 캘리퍼를 이용하여 측정하였으며, 내경의 변화는 백분율로 구하였다.

$$\% \text{ changes} = (Da - Db) / Db \times 100$$

Da : luminal diameter after Ach

Db : luminal diameter before Ach

통계 처리는 paired 및 group t-test를 시행하여, P값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

1) Ach에 대한 내유동맥(non-grafted)의 혈관반응은 환자의 임상상과 관계없이 모두 확장 반응을 보였다(Fig. 1). 내유동맥의 근위부(dA3 14.3%), 중간부(dA3 16.1%), 원위부(dA3 10.3%)에서의 부위별 확장 정도에는 유의있는 차이가 없었다(Table 1).

2) A1(20 $\mu$ g)을 투여했을 때 확장 정도는 주사후 1분에 7%로 가장 유의있게 증가하였으며( $p < 0.001$ ), 주사후 2분에 9%로 최고 확장(maximal relaxation)을 보였다. 투여후 3, 4분에 다소 감소하는 경향을 보였으나, 통계적인 의미는 없었다(Fig. 1, 2).

3) A1 주사후에 5분 간격으로 A2(50 $\mu$ g), A3(100 $\mu$ g)을 증량 투여 하였을 때 반응은, A1 주사후에 이미 확장된 상태에서 A2 투여후 1분에 가장 유의있는 확장정도(3%)를 보였으며, 역시 주사후 2분에 최고 확장을 보였다. A2 주사후의 A3 투여 확장효과는 분당 유의있는 차이가 없었다. Nitroglycerine 투여후의 확장 정도는 점증 투여로써 A3 주사후의 최고 확장치 보다 유의있게 컸다( $p < 0.05$ ,

Fig. 1).

4) 처음부터 A3(100 $\mu$ g)량을 투여했을 때 혈관의 확장 정도는 주사후 1분에 가장 유의있게 증가하여 투여후 3분에 17%로 최고 확장을 보였으며, 이는 nitroglycerin 투여 후의 확장 정도와 차이가 없었다. 처음부터 A3 투여시의 최고 확장정도(17%)는 처음 A1(20 $\mu$ g) 투여시의 최고 확장 정도(9%)에 비해서 유의있게 큰 것을 볼 수 있었다( $p < 0.001$ , Fig. 2). 처음부터 A3(100 $\mu$ g) 투여시와 점증투여(graded dose of Ach)로써의 A1, A2 주사후의 A3 주사시의 내유동맥의 확장 정도는 전자의 경우에서만 유의있게 증가 하는 것을 관찰 할 수 있었다(Fig. 3).

5) 이식된 복제정맥에서의 Ach 주사후의 확장 정도는 혈관조영상 정상조건을 보이는 경우에는, A1 주사후 2분에 7.2%로 최대 확장을 보였으며( $p < 0.01$ ), 주사후 3분에 3.7%로 유의있게 감소하

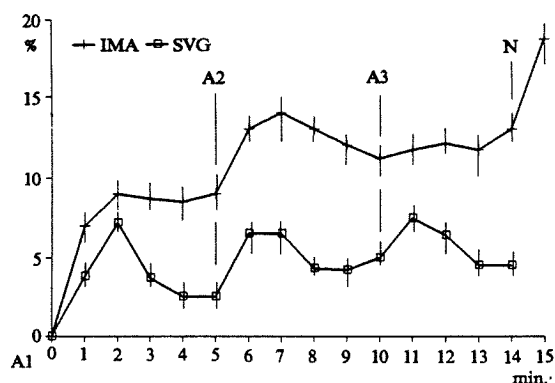


Fig. 1. Vascular responses of internal mammary arteries (IMA) and angiographically normal segments of grafted saphenous veins to incremental dose of acetylcholine(A1-20, A2-50, A3-100 $\mu$ g) demonstrated that the degree of relaxation was more prominent in IMA than in SVGs( $p < 0.001$ ). N : after nitroglycerin injection.

Table 1. Maximal percent relaxations (%) in each segments of internal mammary artery had not significant differences

	dA12	dA22	dA32	after nitro.
Proximal	8.5	3.6	4.3	10.7
Mid	8.7	3.1	4.1	14.1
Distal	12.6	2.8	4.5	7.7

dA12 : diameter changes 2min. after A1 injection

였다. A1 주사후에 A2, A3를 점증 투여 했을때는, A2 주사후 2분에 4.8%, A3 주사후 2 분에 2.5%로 그 확장 정도가 의의있게 둔화되는 것을 관찰 할 수 있었다(Fig. 4). 하지만 혈관조영상 협착변을 보이는 부위(diseased segment)는 Ach 투여에 대하여 반응하지 않았다(Fig. 5, 6).

Ach의 점증투여(A1, A2, A3)에 의한 혈관의 반응은 혈관조영상 정상소견을 보이는 복제정맥에서의 확장정도 보다 내유동맥에서의 확장정도가 의의있게 큰 것을 관찰 할 수 있었다( $p < 0.01$ , Fig. 7).

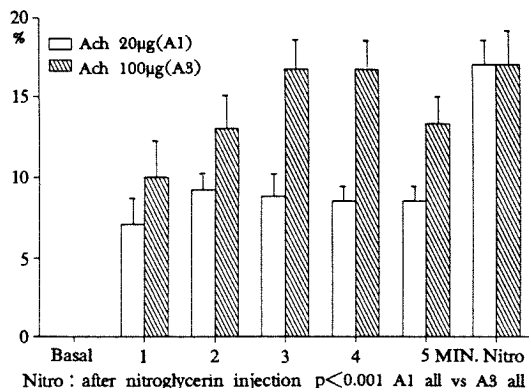


Fig. 2. Comparison of percent diameter changes after initial A1 (20µg of acetylcholine) and initial A3 (100µg) injection into the left internal mammary artery.

A31 : % diameter changes 1 minute after A3 injection.  
 $p < 0.05$  A11 vs A31  
 $p < 0.0001$  A10 vs A11, and A30 vs A31

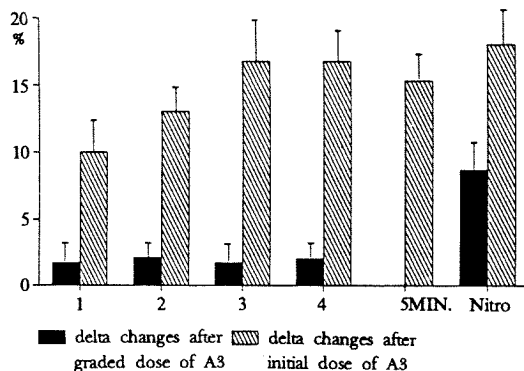


Fig. 3. Percent diameter changes after initial single dose of A3 was more prominent than those after graded dose A3 next to A1 and A2 dose ( $p < 0.001$ ).

6) 복제정맥이 이식된 관상동맥의 반응은 11/13 (85%)예에서 수축반응을 보였으며, 이중6예(46%)에서는 동맥의 기저긴장도(basal tone)에 비해서 50% 이상의 심한 수축반응을 보였으며, 2예에서는 심한 국소적인(focal) 연축을 일으켜 흉통 및 심근 허혈의 심전도 변화를 보였다(Table 2).

## 고 안

1980년 Furchgott과 Zawadzki<sup>7)</sup>에 의해서 acetylcholine에 의한 혈관 내막의존성 확장 반응(endo-

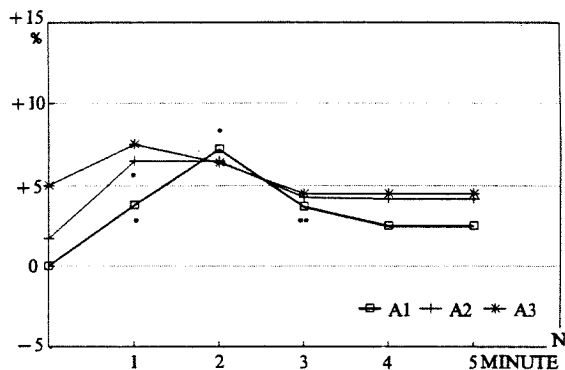


Fig. 4. Percent diameter changes after incremental dose of acetylcholine(A1 : 20, A2 : 50, A3 : 100µg) injection into the angiographically normal saphenous vein grafts.

\* $p < 0.0001$  A10 vs A11, A11 vs A12 and A20 vs A21

\*\* $p < 0.05$  A12 vs A13

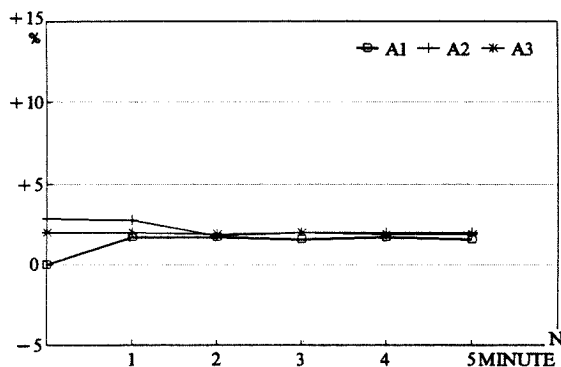


Fig. 5. Percent diameter changes after incremental dose of acetylcholine(A1 : 20, A2 : 50, A3 : 100µg) injection of the angiographically diseased segment of saphenous vein grafts.

P : not significant A10 vs A11, A20 vs A21 and A30 vs A31

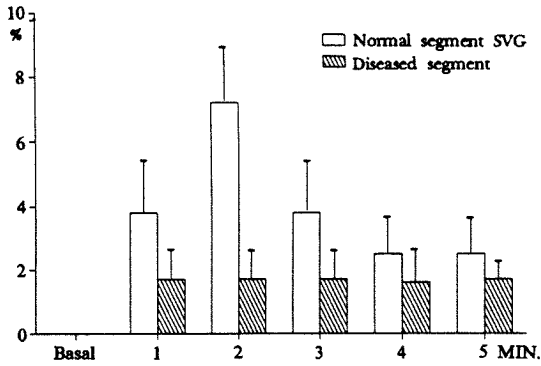


Fig. 6. Comparison of the degree of dilation after A1 (acetylcholine 20µg) injection between the angiographically normal segment of SVG and diseased segment, which demonstrated that dilatatory response was blunted in the angiographically diseased segments.

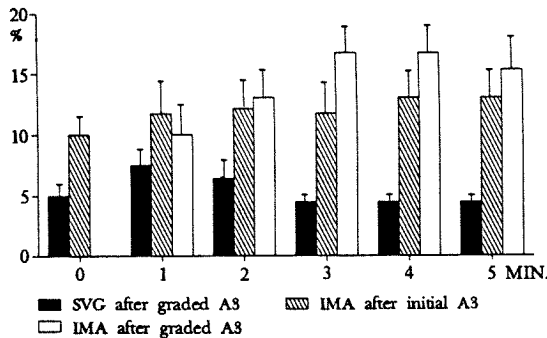


Fig. 7. Comparison of the degree of dilation between the angiographically normal saphenous vein grafts(SVGs) after graded dose of A3(100µg) injection and internal mammary arteries(IMAs) after graded, and initial single dose of A3 injection, which demonstrated that the degree of relaxation was more prominent in IMA than SVGs( $p < 0.001$ ).

thelium-dependent relaxation)이 밝혀진 이래, 여러 가지의 혈관 내막의존성 확장을 일으키는 물질들이 알려졌다. 이러한 혈관내막 의존성 확장반응은 혈류를 증가시키고, 나아가서는 혈관손상시 혈소판에서 유리되는 여러 혈관수축 물질에 대한 길항작용을 하게 되므로, 임상적으로 혈소판이 활성화되는 불안정한 상태에서의 혈관연축 및 혈전형성을 방지하는 중요한 역할을 하게 된다. 이렇게 혈관 내막에서 유리되어 강한 확장반응을 일으키는 물질이 구체적으로 규명되지는 않았으나 이를 통틀어

Table 2. Vascular responses of native coronary arteries to acetylcholine in patients with coronary bypass surgery

Vascular responses of native coronary arteries showed severe constriction to acetylcholine.	
Constrictive responses	11/13(85%)
Severe constriction (diameter narrowing > 50%)	6(46%)
Total or subtotal occlusion with chest pain and ECG changes	2(15%)

endothelium-derived relaxing factors(EDRF)라 하며, 최근 들어서는 L-arginine의 대사과정<sup>23,24</sup>에서 생기는 NO(nitric oxide)가, 그 생리화학 작용이 soluble guanylate cyclase를 활성화 시킴으로써 평활근 내의 cyclic guanosine monophosphate 생산을 증가시켜 확장반응을 일으키는 것으로 밝혀지면서, 이러한 NO가 EDRF 자체일 것이라는 가정이 유력시되어 있다<sup>15-17,22</sup>. 그외에도 혈관내막에서 유리되어 혈관의 확장반응을 일으키는 물질로는 adenosine, ammonia, prostacyclin등<sup>25,26</sup>을 들 수 있다. 또한 내막하 평활근의 기저전위차(membrane potential)를 보다 심화시키는 물질로 EDHF(endothelium-derived hyperpolarizing factors)도 혈관내막에서 유리되는 물질 중에 하나로 많은 연구의 관심이 되고 있다<sup>27-30</sup>.

#### 1. 동맥과 정맥의 혈관 내막의존성 반응(endothelium-dependent responses)의 차이

DeMey<sup>8)</sup> 및 Vanhoutte등<sup>31)</sup>은 동물실험에서 여러 혈관내막 자극 물질을 이용하여 동맥과 정맥의 다양한 내막의존성 반응을 관찰 하였는데, 동맥은 Ach, ATP, thrombin, arachidonic acid 등의 자극에 대하여 지속적인 내막의존성 확장 반응을 보였으나, 정맥의 내막의존성 확장 반응은 동맥에 비해서 정도가 경미하고 일과성인 것을 관찰하였다. 이러한 동맥과 정맥의 내막의존성 확장정도의 차이를 몇 가지 기전으로 설명해 볼 수 있겠는데, 첫번째 가정은 유리된 EDRF에 대한 평활근의 반응 예민도(sensitivity)가 동정맥에서 다를 수 있다는 점이고, 또 다른 가정은 동정맥 내막으로 부터의 EDRF 생산분비 능력의 다를 수 있다는 점이며<sup>32-34</sup>, 어떤 주어진 조건에서 EDCF(endothelium-derived contracting factors)의 유리정도가 또한 동맥과 정맥에서

서로 다를 수 있다는 가정이었다. Seidel등<sup>21)</sup>은 동물실험으로 대동맥 및 복제정맥을 이용한 “sandwich” 모델을 통하여, 복제정맥의 평활근이 EDRF 및 c-GMP의존성 자극에 대하여 충분한 확장반응을 보이는 것을 증명하므로써, 동맥과 정맥의 혈관내막 의존성 확장반응의 차이는 내막 자체의 EDRF 생산분비 기능의 차이인 것으로 설명하였다.

## 2. 내유동맥과 복제정맥의 혈관 내막의존성 반응의 차이

임상적으로는, 관동맥 협착질환의 선택된 환자에서는 관동맥 우회로수술이 효과적인 치료 방법으로 시술되어 왔는데, 수술후의 이식혈관 장기 생존율이 내유동맥인 경우가 복제정맥에 비해서 현저히 좋은 것으로 인정되고 있다<sup>1-5)</sup>. 최근들어 이러한 이식혈관의 장기생존율 차이의 이론적 근거를 동맥과 정맥의 혈관 내막의존성 확장기능 즉, EDRF의 생산 분비 기능의 차이로 설명해 보고자 하는 시도가 활발히 이루어 지고있다<sup>35)</sup>. Luscher등<sup>32)</sup>이 처음으로 사람의 내유동맥 및 복제정맥을 이용한 in vitro 실험에서 내유동맥의 혈관내막 의존성 확장 능력이 복제정맥에서 보다 유의있게 큰 것을 관찰하였으며, 특히 Ach에 의한 확장반응이 다른 혈관 내막자극제(thrombin, adenosine diphosphate)에 의한 반응에 비해서 유의있게 큰 것을 보고하였다. 그후 내유동맥 및 복제정맥의 여러가지 다른 생리 특성들이 여러가지 혈관내막 자극제들의 서로 다른 반응을 통하여 차츰 밝혀지고 있다. Yang등<sup>36)</sup>에 의하면, histamine에 의한 혈관 반응이, 내유동맥에서는 현저한 내막의존성 확장반응인데 비해서, 복제정맥의 경우는 심한 수축반응을 보이는 상반된 소견을 관찰하였는데, 복제정맥의 수축반응은 특히 혈관내막이 보존되어 있을 때에 보다 현저하게 나타나는 것을 밝히고, 이러한 복제정맥의 혈관 내막의존성 수축반응은 histamine-induced EDCF가 관여할 것으로 설명하였다<sup>34,37)</sup>.

임상적인 면에서도 histamine에 대한 복제정맥의 혈관내막 반응은, 관동맥우회술 후의 혈관연축 및 혈전형성을 방지하는 중요한 보호작용의 결여로 연관지어 이해할 수 있겠다.

Histamine은 혈관내막에서 뿐만아니라 혈소판 및 mast cell에서도 유리될 수 있는데<sup>38-41)</sup>, 특히 혈류

및 혈압의 변화로 혈관내막 내에서의 histamine형성이 증가하고<sup>38,42)</sup> H1-histaminergic 수용체를 통하여 다시 EDRF의 분비를 유도하게 되는데, 혹자는 shear stress에 대한 혈관내막의 반응을 이러한 기전으로 설명하고 있다<sup>38,42)</sup>. 이러한 shear stress에 대한 반응은, 관동맥우회술 직후의 이식혈관에서 관동맥으로의 혈류 변화에 대한 혈관내막의 반응으로 유추해 볼 수 있겠는데, 내유동맥의 경우 histamine에 대한 혈관내막의 EDRF 분비기능이, 수술 직후의 국소혈류 적응에 중요한 역할을 할 수 있는 반면, 복제정맥에서는 이러한 생리적 특성의 부재 및 EDCF와 연계된 수축반응등이 이식후 장기 생존율에 관여할 것으로 쉽게 추측할 수 있겠다. Serotonin 역시 활성화된 혈소판에서 분비되는 물질 중에 하나로 내유동맥 및 복제정맥 모두에서 수축반응을 보이나, 복제정맥에서 보다 심한 수축반응을 보이는 것으로 되어 있어, 이식혈관의 국소 혈류를 현저히 저하시켜 혈전형성을 용이하게 할 수 있는 인자로 볼 수 있다<sup>36)</sup>.

최근 Yang등<sup>46)</sup>은 다시 혈소판 응집 및 활성화시에 유리되는 물질들(ADP, thromboxane A2, serotonin)에 대한 동정맥 이식혈관 반응의 차이점을 관찰하였는데, ADP에 대한 혈관내막 의존성 확장 반응은 내유동맥에서만 관찰할 수 있었으며, 특히 복제정맥에서의 platelet-induced 수축반응이 indomethacin(cyclooxygenase inhibitor) 이나 aspirin에 의해서 억제되는 것으로 미루어 cyclooxygenase의 존성의 EDCF가 유리되고 있음을 알아냈다. 이는 임상적으로 이식수술후 항혈소판 약물의 중요성을 제시하는 소견이라 할 수 있겠다. 그외에도 Yang등<sup>43)</sup>은 nitric oxide의 억제제인 NG-monomethyl L-arginine을 이용하여, 내유동맥의 L-arginine pathway를 완전 차단 하더라도 Ach에 대한 내유동맥의 내막의존성 확장 반응이 다소 남아있는 것을 관찰하였는데 이는 L-arginine pathway가 억제되면서 상대적으로 cyclooxygenase에 의한 prostacyclin형성이 촉진되는 부분<sup>44)</sup>과, EDRF 외의 EDHF 같은 내막의존성 확장 물질에 의한 확장반응으로 설명할 수 있겠다<sup>27-30)</sup>.

여하튼 이러한 여러 in vitro실험들의 결과를 종합해보면, 내유동맥의 혈관내막 의존성 확장반응은 상황에 따라서 여러 mediator(주로 EDRF, prostacy-

cline, EDHF)들에 의해서 효과적으로 이루어지고 있는 반면, 복제정맥에서는 EDRF의 절대 생산량이 작고 혈소판의 활성화로 유리되는 여러 혈관 수축물질에 대한 수축반응 정도가 내유동맥에 비해 예민한 것으로 볼 수 있는데, 이러한 생리적인 특성의 차이가 이식혈관의 장기 생존율에 관여할 것으로 쉽게 유추해 볼 수 있겠다.

Werner등<sup>45)</sup>은 처음으로 사람에서 직접(in vivo), 이식된 복제정맥 및 내유동맥에 대한 Ach의 혈관 내막 의존성 반응을 관찰하였는데, 내유동맥의 경우는 확장반응을 보였으며 복제정맥의 경우는 수축반응을 보였다고 했으나, 본고찰에서는 내유동맥 및 이식된 복제정맥에서 모두 Ach에 대해 확장반응을 보였으며 더우기 내유동맥에서의 확장정도가 현저히 큰 것을 볼 수 있었다.

### 3. 복제정맥 이식후의 혈관 내막의존성 반응의 변화

하지만 실제로 수술의 기술적인 면에서도 이식 혈관에 기능장애를 주게 되는데, 복제정맥 이식의 경우는 수술적인 조작(surgical preparation)에 의해서 혈관 내막의 EDRF생산 능력이 의의있게 감소하는 것을 관찰하였다<sup>47)</sup>. In vivo에서의 혈관이식후의 변화를 실험적으로 관찰하기는 쉽지 않은 것으로 되어 있는데, Shiokawa등<sup>48)</sup>은 mongrel dog을 이용하여 복제정맥을 대퇴동맥에 이식하고 시간에 따른 이식 복제정맥의 병리소견을 관찰하였는데, 수술직후의 조금이라도 변형되거나, 손상된 내막 세포들은 시술후 1일이 지나면서 혈관내막에서 모두 떨어져 나가게 되는데, 이는 이식혈관 벽의 허혈, 동맥혈류에 노출된 정맥혈관의 적응 과정에서의 과대확장(overdistension)이나 shear stress 같은 기계적인 손상에 의한 것으로 설명할 수 있었다. 이러한 내막손상 및 그이후 내막재생(re-endothelialization)의 정도가 혈관내막비후(intimal thickening)에 막대한 영향을 주게되며, 내막비후의 정도와 그후 내막재생 정도는 반비례하는 것을 관찰하였다. 이러한 현상의 기능적인 차이점은 Ku등<sup>49)</sup>이 관동맥우회술후 심장이식 수술을 받는 환자로 부터 장기간(7개월~12년) 이식되었던 복제정맥을 이용하여 혈관 내막의존성 반응을 관찰하였는데, 이러한 내막비후가 심한 경우에는 Ach에 의한 내

막의존성 확장 반응이 현저히 감소되어 있었고, thrombin에 의한 반응은 EDRF의존성 확장반응이 완전히 소실되어 오히려 심한 수축반응을 보이므로써, 내막비후 정도가 기능적으로 내막의 EDRF 분비 능력 및 혈관반응의 양상을 변화시키는 것을 알 수 있었다.

이는 다시 말하면, 복제정맥 이식 당시의 혈관 내막 손상정도가 결국 혈관이식 장기간후의 내막 증식 및 혈관 내막의존성 반응 능력을 좌우한다고 볼 수 있겠다<sup>48)</sup>.

본 고찰에서는 이식 복제정맥의 Ach에 대한 반응은 조영소견상 정상조건을 보이는 경우는 내유동맥에 비해 정도의 차이는 있지만 확실히 일과성의 확장반응을 보였으나, 조영소견상 50% 이상 협착병변이 있는 부위의 반응은 Ach에 대해 거의 반응하지 않았다. 이는 조영소견상의 협착병변을 죽상변화 정도와 관계없이 내막하 증식으로 이해한다면 내막하증식과 반비례해서 혈관내막의 형성이 불완전 했을 것이며, 상대적으로 내막의 EDRF 생산분비 능력이 저하되어 있다고 가정해 볼 수 있겠는데, 이는 Shiokawa<sup>48)</sup>나 Ku등<sup>49)</sup>의 관찰과 동일하다고 볼 수 있다.

### 4. 복제정맥 이식후의 내막재생의 유래

Miller VM 및 Vanhoutte PM<sup>50)</sup>은 개의 대퇴정맥을 대퇴동맥에 이식하여, 정맥 이식후 내막의 재생과정 및 그 기능을 평가해 보았는데, 이식후 4~6주에 내피세포막이 완전히 형성되는 것을 확인하였다. 하지만 부분적으로는 shear stress나 turbulence혈류 자체가 내피세포의 착상을 방해하고 나아가서는 혈소판의 작용에 의한 평활근의 증식 및 비정상 분화를 촉진하게 된다고 하였다. 그리고 혈관의 내막재생은 이식된 정맥의 근위부에서 부터 혈류 방향으로 진행되는 것으로 보았으며, 내막재생후의 이식혈관근위부의 내막 의존성 반응이 접합부의 동맥에서와 같은 점으로 미루어 이식된 정맥의 내막은 접합부 동맥에서 기인된 것으로 설명하였다. 하지만 최근 Shiokawa등<sup>48)</sup>은 개의 복제정맥을 대퇴동맥에 이식하고, 이식된 정맥의 내막재생은 수술적 조작으로도 손상 받지 않은 정맥판막(venous valve)하의 내피세포로부터 기인한다는 것을 알아냈다.

본 고찰에서 복제정맥이 모두에서 Ach에 대해

확장 반응을 보이거나, 반응하지 않았으나 복제정맥이 이식된 원위부 관동맥의 Ach에 대한 반응은 대부분(85%)에서 수축반응을 보였다. 이러한 관동맥의 Ach에 대한 이례적 수축반응은 이미 보고된바 있으며, 간접적으로 이식된 복제정맥의 Ach에 대한 내막반응이, 관동맥에서와 같이 수축반응을 보이지 않는 것으로 미루어 복제정맥에 재생된 내피세포는 정맥 자체에서 기인 되었을 것으로 사료되는 바이다.

##### 5. 본 고찰의 한계점(limitations of study)

먼저 내유동맥이 모두 이식된 혈관이 아니라는 점(non-grafted)으로 수술적인 조작으로 초래되었을 내막손상이나 혈관벽의 신경 손상이 고려되지 못한 점이다. 동물실험에서도 동맥벽에서 장기간 신경차단을 시킨 경우(denervation)는 혈관의 muscarinic 수용체를 통한 내막의존성 확장반응이 둔화되는 것으로 되어 있다<sup>50)</sup>. 둘째로는 Ach의 인체내에서의 작용은, EDRF 의존성 혈관 내막 확장 반응 뿐만 아니라, 혈관벽으로 부터 prostacyclin의 생성을 촉진하고, 교감신경계로 부터 noradrenaline의 분비를 억제하는등 훨씬 복잡적이기 때문에 모든 반응을 내막의존성 EDRF의 작용효과만으로 이해하는데 무리가 있을 수도 있겠다. 하지만 Linder등<sup>51)</sup>이 이미 사람의 상완동맥(brachial artery)에 Ach을 주사하고 상박혈류를 측정하면서, acetylsalicylic acid 및 phentolamine으로 prostacyclin생성 및 adrenergic 수용체를 차단하고서도 Ach에 의한 현저한 상박혈류의 증가를 증명하므로써 인체내에서의 Ach에 대한 내막의존성 EDRF 확장반응을 확인하였기 때문에 내유동맥 및 복제정맥에서의 Ach에 대한 확장반응도 EDRF와 관련된 반응으로 유추해 볼 수 있겠다. 셋째로는 조영소건의 관찰이 video-densitometer를 이용한 정량적인(quantitative angiogram) 측정이 아니고, digital caliper로 측정되어 고찰자의 편견이 완전히 배제 될 수 없었다는 점들을 들 수 있겠다.

## 요 약

연구배경 :

Furchgott 등에 의해서 Ach에 의한 혈관 내막의

존성 확장 반응이 밝혀진 이후 혈관 내막의 기능적인 역할에 대해서 많은 연구가 이루어지고 있다. 혈관내막에서 유리되는 이러한 확장성 자극 물질을 EDRF라 일컫는데 이는 최근 생리화화적인 특성이 nitric oxide로 밝혀져 있으며, 이의 생리기능은 평활근내의 cGMP 농도를 증가시켜 혈관을 확장시키게 되며 그로인해 혈류를 증가 시킬 뿐아니라 혈소판이 활성화되거나 응집될 때 유리되는 여러 혈관 수축물질에 대해서 길항작용을 하므로써 혈관 손상시 중요한 보호 역할을 하게 된다. 최근 들어서는 관동맥우회로술시에 내유동맥을 이식한 경우 그 장기 개존율이 복제정맥에 비해서 월등히 높은 것으로 인정되어 있는데, 이러한 내유동맥 및 복제정맥의 이식후 장기개존율의 차이를 동정맥의 내막의존성 반응의 차이로 설명하고자 하는 시도가 이루어지고 있다. 저자들은 이식된 복제정맥 및 내유동맥에 Ach을 주사하여 혈관 내막의존성 반응을 관찰하였다.

방 법 :

내유동맥 및 복제정맥에 Ach을 각각 20, 50, 100  $\mu$ g을 증량 투여하거나 또는 100 $\mu$ g을 단일 량으로 투여하여, 시간에 따른 혈관의 확장 변화정도를 관찰하였다.

결 과 :

내유동맥 및 복제정맥의 혈관반응은 모두 확장 반응을 보였으며, 내유동맥에서의 확장반응 정도가 복제정맥에 비해서 현저히 컸다. 복제정맥의 경우는 혈관조영상 정상소견을 보이는 부위는 뚜렷한 일과성 확장반응을 보였으나 조영소견상 병변이 있는 부위의 반응은 특징적으로 Ach에 반응하지 않았다. 복제정맥이 이식된 원위부 관동맥의 Ach에 대한 반응은 대부분이(85%) 심한 수축반응을 보였다.

결 론 :

내유동맥에서 Ach에 의한 확장반응이 이식된 복제정맥에 비해서 의의있게 큰것은 동맥혈관 자체의 특성으로 이해할 수 있으며, 복제정맥 조영상 협착병변을 보이는 부위에서 Ach에 대한 반응을 보이지 않는 이유는 죽상변화의 병태생리를 정도에 관계없이 해부학적인 혈관의 내막증식으로 이해하고 보면, 혈관 내막으로 부터의 EDRF 생산분비



기능의 저하로 설명되어 질 수 있겠다. 그리고 복제정맥의 내막재생은, 이식혈관 원위부 관동맥의 Ach에 대한 반응이 대부분 수축반응으로 복제정맥의 반응과 현저히 다른것으로 미루어 복제정맥 자체에서 유래하여 재생되었을 것으로 사료되는 바이다.

## References

- 1) Tector AJ, Schmahl TM, Janson B, Kallies JR, Johnson G : *The internal mammary artery graft : its longevity after coronary bypass*. JAMA 246 : 2181-2183, 1988
- 2) Grondin CM, Campeau L, Lesperance J, Enjalbert M, Bourassa MG : *Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation*. Circulation 70 : Suppl I : I-208-I-212, 1984
- 3) Okies JE, Page US, Bigelow JC, Krause AH, Salmon NW : *The internal mammary artery : the graft of choice*. Circulation 70 : Suppl I : I-213-I-221, 1984
- 4) Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM : *Influence of the internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events*. N Engl J Med 314 : 1-6, 1986
- 5) Spencer FC : *The internal mammary artery ideal coronary bypass graft ?* N Engl J Med 314 : 50-51, 1986
- 6) Fuster V, Chesbro JH : *Role of platelets and platelet inhibitors in aortocoronary artery vein-graft disease*. Circulation 73 : 227-232, 1986
- 7) Furchgott RF, Zawadzki JV : *the obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. Nature 299 : 373-376, 1980
- 8) De May JG, Vanhoutte PM : *Heterogenous behavior of the canine arterial and veous wall : Importance of the endothelium*. Circ Res 51 : 439-447, 1982
- 9) Luscher TF, Cooke JP, Houston DS, Neves R, Vanhoutte PM : *Endothelium-dependent relaxations in human peripheral and renal arteries*. Mayo Clin Proc 62 : 601-606, 1987
- 10) Bossaller C, Habib GB, Yamamoto H, Williams C, Wells S, Henry PD : *Impaired muscarinic endothelium-dependent relaxation and cyclic guanosine 5'-monophosphate formation in atherosclerotic human coronary artery and rabbit aorta*. J Clin Invest 79 : 170-174, 1987
- 11) Forstermann U, Mugge A, Alheid U, Haverich A, Frolich JC : *Selective attenuation of endothelium-mediated vasodilation in atherosclerotic human coronary arteries*. Circ Res 62 : 185-190, 1990
- 12) Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM : *Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor*. Am J Physiol 250 : H1145-H1149, 1986
- 13) Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E : *Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo*. Hypertension 8 : 37-44, 1986
- 14) Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS : *Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium*. Annu Rev Physiol 48 : 307-320, 1986
- 15) Furchgott RF : *Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite : the basis for the proposal that the acid-activatable inhibitory factor from bovine retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide*. In : Vanhoutte PM, ed *Vasodilatation vascular smooth muscle, peptides, autonomic nerves and endothelium*. New York : Raven 401-414, 1988
- 16) Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S : *Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor*. Nature 327 : 524-526, 1987
- 17) Vanhoutte PM : *The end of the quest ?* Nature 327 : 459-460, 1987
- 18) Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S : *Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium*. Lancet 2 : 1057-1058, 1987
- 19) Azuma H, Ishikawa M, Sekizaki S : *Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation*. Br J Pharmacol 88 : 441-445, 1986
- 20) Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S : *The anti-aggregating properties of vascular endothelium : interaction between prostacyclin and nitric oxide*. Br J Pharmacol 92 : 639-646, 1987
- 21) Seidel CL, LaRochelle J : *Venous and arterial endothelia : different dilator abilities in dog vessels*. Circ Res 60 : 626-630, 1987
- 22) Chen W, Palmer RMJ, Moncada S : *Release of nit-*

- ric oxide from rabbit aorta. *J Vasc Med Biol* 1 : 2-6, 1989
- 23) Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S : *Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine*. *Nature* 333 : 664-666, 1988
  - 24) Palmer RMJ, Moncada S : *A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells*. *Biochem Biophys Res Commun* 158 : 348-352, 1989
  - 25) Moncada S, Vane JR : *Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2 and prostacyclin*. *Pharmacol Rev* 30 : 293-331, 1979
  - 26) Baenziger NL, Fogerty FJ, Mertz LF, Chernuta LF : *Regulation of histamine-mediated prostacyclin synthesis in cultured human vascular endothelial cells*. *Cell* 24 : 915-923, 1981
  - 27) Feletou M, Vanhoutte PM : *Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle*. *Br J Pharmacol* 93 : 515-524, 1988
  - 28) Komori K, Lorenz RR, Vanhoutte PM : *Nitric oxide, acetylcholine, and electrical and mechanical properties of canine arterial smooth muscle*. *Am J Physiol* 255 : H207-H212, 1988
  - 29) Beny J-L, Brunet PC : *Neither nitric oxide nor nitroglycerin accounts for all the characteristics of endothelially mediated vasodilatation of pig coronary arteries*. *Blood Vessels* 25 : 308-311, 1988
  - 30) Taylor SG, Weston AH : *Endothelium-derived hyperpolarizing factor : A new endogenous inhibitor from the vascular endothelium*. *Trends Pharm Sci* 9 : 272-274, 1988
  - 31) Vanhoutte PM, Miller VM : *Heterogeneous behavior of the canine arterial and venous wall*. *Circ Res* 51 : 439-447, 1982
  - 32) Luscher TF, Diederich D, Siebenmann R, Lehmann K, Stulz P, von Segesser L, Yang Z, Turina M, Gradel E, Weber E, Buhler FR : *Difference between endothelium-dependent relaxations in arterial and in venous coronary bypass grafts*. *N Engl J Med* 319 : 462-467, 1988
  - 33) Miller VM, Vanhoutte PM : *Is nitric oxide the only endothelium-derived canine femoral veins ?* *Am J Physiol* 257 : H1910-H1916, 1989
  - 34) Thulesius O, Ugaily-Thulesius L, Neglen P, Schuhaiber H : *The role of the endothelium in the control of venous tone : Studies on isolated human veins*. *Clin Physiol* : 359-366, 1988
  - 35) Yang Z, Luscher TF : *Endothelium-dependent regulatory mechanisms in human coronary bypass grafts : Possible clinical implications*. *Z Kardiol* 78 : 80-84, 1989
  - 36) Yang Z, Diederich D, Schneider K, Siebenmann R, Stulz P, von Segesser L, Turina M, Buhler FR, Luscher TF : *Endothelium-derived relaxing factor and protection against contractions induced by histamine and serotonin in the internal mammary artery and saphenous vein*. *Circulation* 80 : 1041-1048, 1989
  - 37) Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS : *Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium*. *Annu Rev Physiol* 48 : 307-320, 1986
  - 38) DeForrest JM, Hollis TM : *Shear stress and aortic histamine synthesis*. *Am J Physiol* 234 : H701-H705, 1978
  - 39) Kalsner S, Richards R : *Coronary arteries of cardiac patients are hyperreactive and contain stores of amines : A mechanism for coronary spasm*. *Science* 223 : 1435-1437, 1984
  - 40) Forman MB, Oates JA, Robertson D, Robertson RM, Roberts LJ, Virmani R : *Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm*. *N Engl J Med* 313 : 1138-1141, 1985
  - 41) Markle RA, Hollis TM : *Rabbit aortic endothelial and medial histamine synthesis following short-term cholesterol feeding*. *Exp Mol Pathol* 23 : 417-425, 1975
  - 42) Yarnal JR, Hollis TM : *Rat aortic histamine synthesis during short-term hypertension*. *Blood Vessels* 13 : 70-77, 1976
  - 43) Yang Z, von Segesser L, Bauer E, Stulz P, Turina M, Luscher TF : *Different activation of endothelial L-arginine and cyclooxygenase pathway in human internal mammary artery and saphenous vein*. *Circ Res* 68 : 52-60, 1991
  - 44) Doni MG, Whittle BJR, Palmer RMJ, Moncada S : *Actions of nitric oxide on the release of prostacyclin from bovine endothelial cells in culture*. *Eur J Pharmacol* 151 : 19-25, 1988
  - 45) Werner GS, Wiegand V, Kreuzer H : *Effect of acetylcholine on arterial and venous grafts and coronary*

arteries in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 11 : 127-137, 1990

- 46) Yang Z, Stulz P, Segesser L, Baue E, Turina M, Lusscher TF : *Different interactions of platelets with arterial and venous coronary bypass vessels. Lancet* 337 : 939-943, 1991
- 47) Angelini GD, Christie MI, Bryan AJ, Lewis MJ : *Surgical preparation impairs release of endothelium-derived relaxing factor from human saphenous vein. Ann Thorac Surg* 48 : 417-420, 1989
- 48) Shiokawa Y, Rahman MF, Ishii Y, Sueishi K : *The rate of re-endothelialization correlates inversely with the degree of the following intimal thickening in vein grafts. Virch Arch Pathol Anat* 415 : 225-235, 1989
- 49) Ku DD, Caulfield JB, Kirklin JK : *Endothelium-dependent Responses in Long-term Human Coronary artery bypass grafts. Circulation* 83 : 402-411, 1991
- 50) Miller VM, Reigel MM, Hollier LH, Vanhoutte PM : *Endothelium-dependent responses in autogenous femoral veins grafted into the dog. J Clin Invest* 1350-1357, 1987
- 51) Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF : *Indirect evidence for release of endothelium derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. Circulation* 81 : 1762-1767, 1991