죽상동맥경화와 급성 관동맥폐쇄

서울대학교 의과대학 내과학교실
오 병 희

Atherosclerosis and Acute Coronary Closure

Byung-Hee Oh, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

죽상(동맥)경화증은 종래에는 연령의 증가에 따른 피할 수 없는 퇴행성 질환으로 생각되었으나 최근 죽상경화증의 발생기전이나 진행 등에 대한 연구 결과 죽상경화증은 피할 수 없는 퇴행성 질환이기보다는 일종의 만성 염증성 상태(chronic inflammatory condi - tion)로 이해되고 있다[1,2].

죽상경화증은 혈액내의 요소들과 혈류의 장애 및 혈관벽의 이상이 서로 복합적으로 작용한 결과로 나타나며 혈관내피세포의 활성화, 투과성의 증가, 단핵구의 동원을 초래하는 염증 반응[3], 평활근세포의 증식이나 이동, 세포외기질의 합성과 같은 증식 반응[1,4], 지질의 침착을 초래하는 퇴행(degeneration)반응[5], 산화 지질의 세포독성 효과와 관련된 조직의 괴사[6]와 석회화(calcification/ossification)반응[7] 및 혈소판 동원과 섬유소 형성을 통한 혈전반응[8] 등 많은 병적 과정들이 죽상경화증의 발생 및 진행에 관여한다.

죽상경화증의 진행에 의한 임상상은 죽종(athero - ma) 자체에 의하거나 죽상반(atheromatous plaque)의 파열에 의한 경우로 나눌 수 있으며 죽종 자체는 점진적이고 만성적 혈류 장애의 소견을 보임에 비해 죽상반의 파열은 혈전 형성을 동반하여 급성 혈류차단을 초래하므로 급성 임상상을 나타낸다. 특히 관동맥에서의 죽상반의 파열은 급성 관동맥 폐쇄를 초래하여 불안정형 협심증, 급성심근경색증, 급사와 같은 급성 관동맥 증후군을 초래하므로 죽상반의 파열에 관여하는 인자나 죽상반을 안정시켜 파열을 예방하는데 관심이 높아지고 있다[8 - 10].

죽상경화증의 발생기전

죽상경화증의 정확한 발생기전은 알려져 있지 않으나 현재 가장 널리 인정이 되고있는 학설로는 Russell Ro - ss[1]에 의한 Response to Injury 가설로 혈관내피세포의 손상에 의해 지질이 동맥벽 내로 침착되고 혈소판을 포함한 내피세포, 대식세포, T - lymphocyte 및 평활근세포와 세포들에서 분비된 cytokine, 성장인자 등 여러 물질이 서로 반응하여 죽상경화증이 시작되고 진행한다는 가설로 다음의 몇 가지 단계로 나누어 살펴볼 수 있다.

1. 혈관내피세포의 손상

혈류의 와류에 의한 shear stress와 같은 기계적 자극이나 변형된 지단백이나 homocysteine 같은 화학적인 독소, 바이러스 독소 등이 내피세포의 손상을 유발하며 그 외 고혈압, 고지혈증이나 흡연 등 죽상경화증의 위험인자도 내피세포손상에 관여한다.

2. 지질과 백혈구의 피하조직 내로 침투

내피세포 즉 barrier의 손상으로 혈장내 콜레스테롤

이 내피하조직으로 침투하며 내피세포 표면에 발현된 selectin family의 발현으로 내피세포와 백혈구 사이에 강력한 결합이 형성되고 그후 monocyte와 T-lymphocyte가 내피하조직으로 침투해 들어오게 된다.

3. Fatty streak의 형성

내피하조직에 들어온 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-cholesterol)은 조직내 대식세포에 의해 과산화과정을 거쳐 변성 저밀도지단백 콜레스테롤(oxidatively modified LDL, 변성LDL로 약함)로 변하며 이 변성LDL은 내피세포의 손상을 더욱 악화시키고 또 chemotactant로서 작용하여 대식세포의 침투를 가속화시키는 등 죽상경화증의 진행에 결정적인 역할을 담당한다. 또 침투된 대식세포의 scavenger receptor를 통해 콜레스테롤을 섭취하여 foam cell의 형성을 촉진할 뿐 아니라 대식세포를 활성화시켜 많은 성장인자와 cytokine을 분비하도록 자극함으로써 죽상경화 과정을 더욱 촉진시킨다. 따라서 죽상경화증의 초기에는 지질을 함유한 대식세포와 T lymphocyte에 의해 fatty streak가 형성되며 최근 시도되는 vitamin C, E, probucol 등 항산화제를 사용한 죽상경화증의 치료나 예방에 대한 시도는 저밀도지단백 콜레스테롤의 산화를 막아 죽상경화증의 발생 및 진행에 중요한 역할을 하는 변성LDL의 생성을 억제하는데 이론적 근거를 두고있다.

4. 혈관 평활근세포의 침투와 Intermediate lesion의 형성

이상의 과정에서 활성화된 대식세포를 비롯하여 내피세포, T-lymphocyte 및 손상된 내피세포에 부착된 혈소판에서 여러 종류의 성장인자와 cytokine이 분비되어 동맥의 중막에 존재하는 평활근세포를 내막으로 이동시키고, 내막으로 이동한 평활근세포의 형질을 변환시킨다(수축형에서 합성형으로)(Fig. 1). 또 평활근세포의 증식을 유도하여 평활근세포 자체에서도 많은 성장인자를 분비하게 하며 이로 인해 증식과정이 더욱 항진되어 세포 성분이 많아진 intermediate lesion으로 진행한다.

5. Fibrous plaque의 형성

내막에서 증식된 평활근세포는 collagen, elastin, glycosaminoglycan 등 많은 세포외기질을 분비하며 그 결과 죽상반의 부피가 커져 동맥의 내경을 좁게 한다. 혈관의 내강과 경계를 이루는 죽상경화반의 상층은 치밀한 교원조직의 모자(cap)를 형성하게 되고 그 아래로 세포외기질과 기질사이에 평활근세포가 섞이며 초기에 침착된 지질과 조직의 괴사가 중심부(core)에 자리잡는 fibrous plaque가 형성된다.

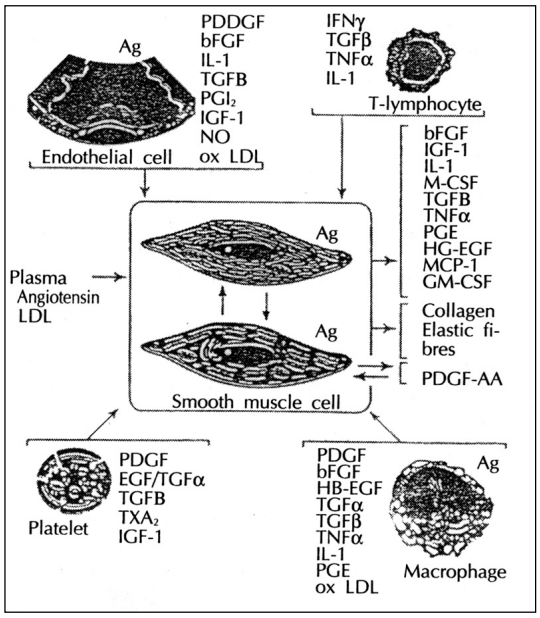

Fig. 1. 죽상경화증에 관여하는 5세포군과 성장인자와 cytokine들의 네트워크. From R Ross(Nature 1993 ; 362 : 101).

6. Complicated plaque(lesion)의 형성

섬유성 죽상반의 부피가 커져 혈관의 내경이 좁아져 혈류의 속도가 증가하면 상층부의 내피세포의 손상이나 죽상반의 파열을 초래하고 따라서 내피세포하 조직의 노출로 혈소판의 부착과 응집으로 혈관내에 혈전이 형성되거나 죽상반 내로의 출혈로 동맥의 내경을 더욱 좁게 하거나 완전히 막게된다. 또 혈소판 등에서 유리된 혈관수축물질에 의해 혈관의 수축이 더욱 진행하여 관동맥의 경우 급성 관동맥폐쇄를 초래하며 임상적으로는 불안정형 협심증이나 급성심근경색증, 급사와 같은 급성 관동맥증후군을 유발한다.

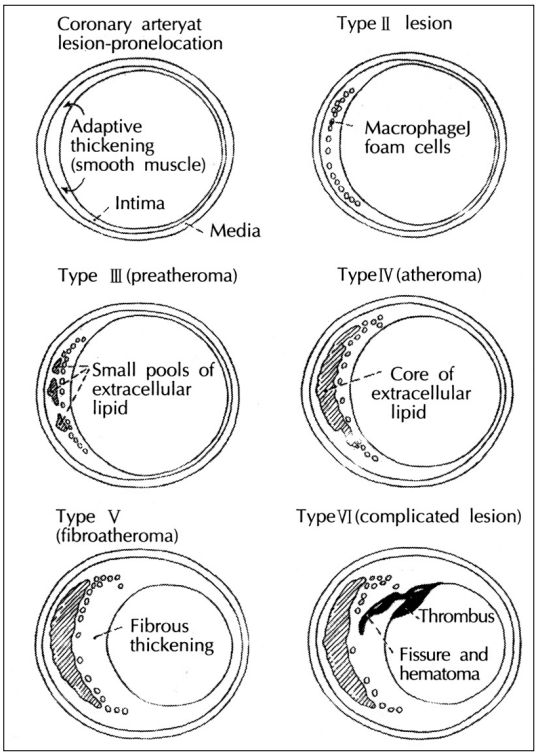

Fig. 2. 관동맥의 단면으로 본 죽상경화 병변의 조직학적 분류, 미국심장학회 분류, 제Ⅰ-Ⅵ형. From HC Stary (Circulation 1995 ; 92 : 1355).

죽상경화 병변의 조직학적 분류

죽상경화 병변의 진행 정도는 병변의 조직 특성에 따라 주로 분류하며 크게는 죽종을 형성하기전인 initial lesion, fatty streak, intermediate lesion과 같은 초기 병변(early lesions)과 지질의 침윤, 세포증식과 석회화를 포함한 세포외기질의 침착으로 동맥벽의 변형과 함께 내막의 구조적 변형, 비후 등을 동반하는 진행 병변(advanced lesions)으로 나누기도 하며 최근 미국심장학회(American Heart Association)는 죽상경화증의 병변을 병변의 세포와 기질 성분의 구조와 조직학적 및 조직화학적 구성에 따라 제I형 병변에서 제VI형 병변까지 크게 6 형으로 분류하고 각각의 형태학적 특성은 Fig. 2에 도식화하였다[11,12]. 6 가지의 병변 중 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ형 병변은 임상적으로 문제가 되지 않는 초기 병변들로 과거 initial lesion, fatty streak, intermediate lesion에 해당하며 Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ형 병변은 죽종을 동반하면서 임상적으로 문제를 일으키는 진행 병변들로 그 중 Ⅴ형 병변은 Va(fibroatheroma), Vb (calcific lesion), Vc(fibrotic lesion with minimal lipids

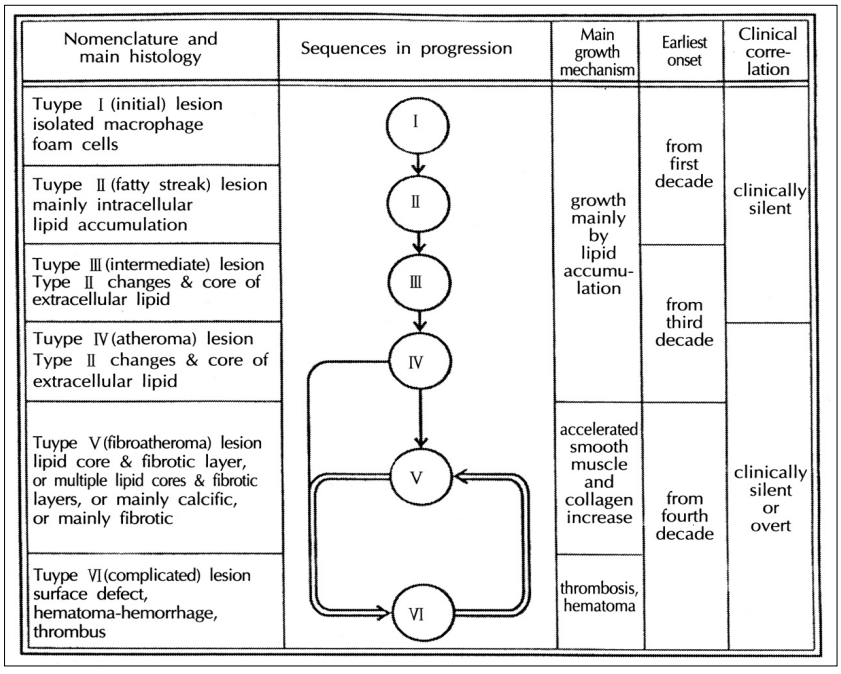

Fig. 3. 죽상경화증의 진행 양상 및 기전. From HC Stary (Circulation 1995 ; 92 : 1355).

로, VI형 병변은 죽종의 표면이 손상된 VIa, 출혈이나 혈종을 동반한 VIb, 혈전을 동반한 VIc로 세분하여 각 병변의 특성을 나타내기도 한다.

죽상경화증의 자연경과(Fig. 3)

죽상경화증의 초기 병변은 아주 일찍 시작하여 소아 연령층에서 내막에 얇은 지방 침착에서부터 시작하며 30세까지는 매우 느리게 진행하여 처음부터 두꺼워진 내막에 지방의 침착이 증가한다. AHA 분류 I, II형 병변만이 소아에서 관찰되고 사춘기가 지나면 III형이 나타나기 시작하며 진행 병변 중에선 가장 초기 병변인 IV형이 나타나기 시작하며 IV형까지의 진행은 주로 지질의 침착에 의한 것이다. 그러나 30세가 지나면 지질의 침착에 의한 초기의 진행 기전과는 달리 평활근세포나 collagen의 증가를 동반하여 내막의 섬유화가 진행하는 V형이나 plaque의 파열과 같은 손상과 동반된 출혈이나 혈전에 의해 VI형 병변으로 진행하며 이 두 병변은 중년이후에 가장 흔한 형태의 죽상반으로 자리잡는다.

관동맥 죽상경화증의 진행과 임상상(Fig. 4)

일반적인 죽상경화증의 자연경과를 밟으며 임상상과 연관하여 크게 다섯 단계로 나누어 생각해볼 수 있다[9].

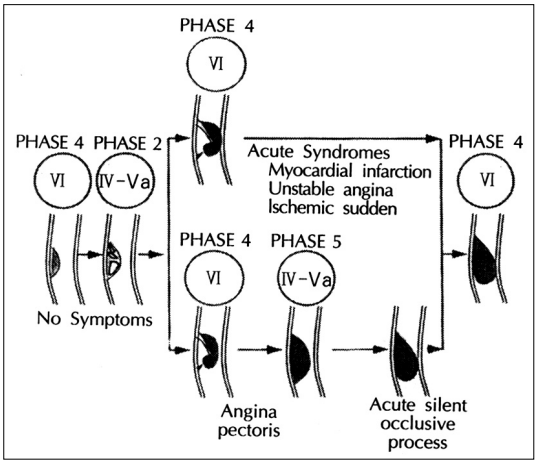

Fig. 4. 병리학적 소견과 임상상에 따른 관동맥 죽상경화증의 진행 양상. From V Fuster(Circulation 1994 ; 90 : 2126).

제1단계는 30세 이하에서 관찰되는 경미한 융기로 I형부터 III형까지 매우 느리게 진행하며 만성적 내피세포 손상과 위험인자에 의한 혈관투과성의 증가로 지질과 단핵 및 대식세포의 침윤 및 그에 따른 혈관평활근세포의 증식에 의한 과정이다. 제2단계는 심각한 협착을 초래하지는 않더라도 지질을 풍부히 가지고 있어 파열되기 쉬운 죽상반(IV, V형)으로 진행하는 단계이며 제3단계는 죽상반의 파열과 동반된 동맥벽의 혈전(mural thrombus)으로 협착의 정도가 심해져 협심증을 초래하는 단계이다(VI형 병변). 제4단계는 지질이 풍부한 죽상반의 파열과 동반된 폐쇄성 혈전으로(VI형 병변) 급성 관동맥폐쇄를 초래하여 불안정형 협심증, 급성심근경색증, 허혈성 급사를 일으키는 단계이며 제3, 4단계에서 발생한 혈전은 기질화됨에 따라 제5단계의 심한 협착이나 완전 폐쇄를 초래하는 죽상반(Vb, Vc형)으로 진행한다.

관동맥질환의 진행은 예측불가능하고 발작적인 진행을 보이며 이러한 진행 양상은 죽상반의 균열과 그에 따른 혈전으로 죽상반이 변형되고 또 발작적으로 성장하기 때문이며 진행된 죽상반에 의한 관동맥 협착 정도에 따라 무증상에서부터 협심증 또는 심한 경우 급성 관동맥폐쇄에 이르기까지 다양한 임상상을 보인다[8]. 이러한 기전은 부검, 관동맥조영술이나 혈관내시경 등을 이용한 연구에서 널리 관찰되고 있어 파열을 일으키기 쉬운 취약하거나 불안정한 죽상반을 확인하고 죽상반의 파열을 초래하는 병적 과정을 억제하거나 퇴행시킬 수 있는 방법에 대해 많은 관심과 노력이 집중되고 있다[13,14].

이러한 죽상반의 진행은 협착의 정도가 심한 병변보다는 오히려 협착의 정도가 심하지 않은 병변에서보다 장 발생하며 불안정형 협심증이나 급성심근경색증이 발생한 환자에서 발병전 시행한 관동맥조영술상 65%이상의 환자에서 50% 미만의 병변이 있었다는 여러 보고가 이러한 사실을 뒷받침한다[15,16]. 따라서 대부분 환자에서 급성 허혈 발작은 협착이 심하고 섬유화 및 석회화된 병변에서 발생하기보다는 경미하거나 중등도 협착을 가진 지질을 많이 포함한 죽상반의 파열과 관련이 있으며 관동맥조영술은 관동맥질환의 중증도를 평가하는데 유용하나 향후 관동맥폐쇄부위를 정확히 예측할 수 없을 뿐 아니라 관동맥의 내강만을 조영하므

로 죽상경화병변의 침범 정도를 과소 평가할 수 있다는 점을 고려하여야 한다[8,17].

죽상반의 파열

죽종 내부에 연한 지질중심부(lipid core)를 가진 죽상반은 파열되기 쉬우며 죽종을 덮고있는 섬유모자(fibrous cap)의 파열로 지질을 포함한 죽종내 물질이 혈류에 노출되면 급작스런 혈전 형성으로 급성 관동맥폐쇄에 의한 임상상을 보인다. 급성 관동맥증후군의 약 75%에서 혈전이 덮고있는 부위에서 죽상반의 균열이나 파열을 관찰할 수 있으며 일부 파열 같은 깊은 손상이 없는 경우도 대식세포에 의한 내막의 손상이 심한 협착과 함께 관찰되어 죽상반의 파열과 그에 따른 혈전 형성이 불안정형 협심증이나 급성 심근경색증의 근본 기전임을 뒷받침한다[10,18,19].

죽상반의 파열 위험은 죽상반 자체가 가지고 있는 파열의 취약성(vulnerability)과 죽상반에 작용하는 외인성 파열유발인자로 나누어 생각해볼 수 있다.

1. 죽상반의 취약성(vulnerability)

죽상반의 파열은 섬유모자가 가장 얇으면서 foam cell이 가장 많이 침투된 즉 가장 약한 부위에 발생하며 비대칭성 죽상반(eccentric plaque)에서는 흔히 shoulder region으로 불리는 죽상반과 주위의 정상 동맥벽 사이에서 잘 발생한다[20]. 따라서 plaque의 파열위험성은 죽종 중심부의 크기와 consistency, 죽종 중심부를 덮고있는 섬유모자의 두께와 콜라겐의 양, 섬유모자 내의 염증 및 섬유모자의 피로 등에 의해 결정된다.

1) 죽종 중심부

죽종 중심부의 크기나 consistency는 각 죽상을 구성하는 성분에 따라 다르며 일반적으로 관동맥협착을 초래하는 죽상반에는 연한 죽상성분보다 단단한 섬유조직이 보다 많으나 급성 관동맥증후군에 관련된 병변에는 연한 죽상 성분이 있으며 상당량 존재한다. 지질중심부의 크기와 파열의 위험과 밀접한 관련이 있음이 밝혀져 있으며 대동맥의 죽상반에서 지질 중심부가 죽상반의 40%를 상회할 때 파열의 위험이 높다는 보고도 있다[21].

죽상반의 중심부는 세포 외에 지질, 특히 콜레스테롤과 cholesteryl ester가 풍부하며 그 consistency는 지질의 구성성분과 온도에 좌우되며 온도가 상승할수록 연해지고 cholesteryl ester 형태의 지질은 죽상반을 연하게 하고 반대로 결정형 콜레스테롤은 죽상반을 단단하게 하는 효과를 가지고 있다[22]. 최근 관동맥질환의 치료에 중요한 역할을 하는 지질강하요법은 죽상반의 지질(주로 액체상태이며 이동 가능한 cholesteryl ester의 감소와 단단하고 이동 불가능한 결정형 콜레스테롤은 상대적으로 증가)을 감소시켜 이론적으로 보다 단단하고 안정된 죽상 병변을 만들어 급성 관동맥증후군의 발생 감소에 기여하리라 생각되고 있으며[23] 최근의 대규모 임상연구 결과 관동맥 병변의 미미한 변화에 비해 상대적으로 급성 관동맥발작이나 사망률을 현저히 감소시킬 수 있었다는 결과는 죽상반의 지질 성분의 감소가 죽상반의 안정화에 기여하였음을 시사한다.

2) 섬유모자의 두께

죽상반의 섬유모자는 두께, cellularity, matrix, 강도 및 stiffness에 있어 다양하나 대부분 shoulder lesion에서 가장 약하다[20]. 특히 조직의 인장도에 콜라겐이 중요하며 파열된 대동맥 죽상반의 섬유모자에서 콜라겐의 함량이 적을 뿐 아니라 콜라겐을 합성하는 평활근세포가 상대적으로 적음이 관찰되어 평활근세포의 고사로 인한 섬유모자의 약화가 죽상반의 파열 기전의 하나로 제시되고 있다[24,25].

3) 섬유모자의 염증

파열된 섬유모자에 활성화된 macrophage foam cell이 침윤된 염증의 소견이 있으며 특히 eccentric plaque의 shoulder lesion이 활발한 염증과 그에 따른 파열의 호발 부위라는 사실은 섬유모자의 염증이 죽상반의 파열에 중요함을 시사한다[26]. 특히 염증 부위의 T lymphocyte에서 분비된 INF-γ는 혈관평활근세포에 의한 collagen, elastin 같이 세포외기질의 합성을 억제하거나 혈관평활근세포의 증식을 억제할 뿐 아니라 평활근세포의 고사를 유도하며 한편으로는 대식세포를 활성화시켜 phagocytosis에 의해 세포외기질을 분해하거나 plasminogen activator나 matrix metalloproteinases(MMPs : collagenase, gelatinases, stromelysins)와 같은 단백분해효소를 분비함

으로써 섬유모자를 약화시켜 파열을 조장한다[24,25]. 그 외 그 수가 작긴 하나 tryptase나 chymase와 같은 강력한 단백분해효소를 분비하는 mast cell이 shoulder region에 존재하며 조직을 파괴시킬 수 있는 호중구의 역할도 제시되고 있다.

4) 섬유모자의 피로

주기적인 stretching, compression, bending, shear와 압력의 변화가 섬유모자의 피로를 초래하여 저절로 파열되게끔 할 수 있으므로 심박수를 낮추고 혈류나 혈압과 관련된 부하를 줄임으로써 죽상반의 안정화에 기여할 수 있다[27].

2. 죽상반 파열의 유발인자

1) 섬유모자의 장력(tension)

죽상반의 지질중심부와 같은 부드러운 성분은 혈압에 의해 발생한 장력을 견디지 못할 때 부하가 재배치되며 섬유모자의 일부 약한 부위에 부하가 집중될 수 있으므로 죽상반의 파열을 유발시킬 수 있다. 특히 연한 지질중심부를 가진 eccentric plaque의 경우 부하가 shoulder region에 집중됨이 연구결과 밝혀진 바 있어 죽상반의 consistency가 장력의 분포에 중요한 영향을 미친다[20]. 그 외 석회화를 동반한 병변과 그렇지 않은 병변 사이 등 서로 다른 강도를 가진 두 조직의 경계에 mechanical shear stress가 발생하여 죽상반의 파열을 초래하기도 한다.

2) 섬유모자/죽상반의 compression

대부분 죽상반의 파열은 혈관의 내강에서 죽상반 내부로 파열되는 것이 보통이나 일부에서 혈관경련, vasa vasorum의 출혈, 죽상반의 부종 등의 원인이 죽상반을 압축하여 죽상반 내압을 상승시켜 죽상반 속에서 혈관 내강 쪽으로 파열되는 경우도 있다.

3) 기타 기계적 자극

Circumferential bending이나 longitudinal flexion 같이 죽상경화가 진행되어 딱딱해진 관동맥에 특히 eccentric plaque가 있는 경우 심박동에 따라 딱딱한 plaque와 비교적 정상적인 부위사이가 주기적으로 bending 또는 flexion 되면 일정 부위가 약해져 피로에 의한 자연적 파열이 일어날 수 있다.

4) 혈역학적 인자

이론적으로 높은 혈류속도나 혈역학적 shear stress가 내피세포에 손상을 주거나 죽상반의 피로를 유발하여 파열을 촉진할 수 있으나 아직 정확한 역할이나 정도에 대해선 잘 알려져 있지 않다[28].

3. 죽상반의 파열과 혈전의 형성

불안정한 죽상반의 파열에 따른 혈전의 형성은 죽상경화증의 진행과 급성 관동맥폐쇄의 주된 기전이며 이러한 혈전의 형성에는 죽상반 파열 당시의 국소적 및 전신적 인자들이 중요한 역할을 한다[9].

1) 국소 인자

(1) 죽상반 파열의 정도

혈관내피세포 손상에 의한 혈전은 비교적 표면에 국한되어 혈관을 완전 폐쇄시키지는 않으나 균열이 깊거나 궤양 등 파열의 정도가 심할수록 많은 혈전 형성과 함께 관동맥을 지속적으로 완전 폐쇄시켜 급성심근경색증으로 진행한다[29].

(2) 관동맥 협착의 정도

죽상반 파열로 인한 변형이 심하여 협착이 심할수록 혈소판을 활성화시켜 관동맥 폐쇄를 초래한다[29,30].

(3) Tissue substrate

노출된 죽상반의 성분에 따라 다르며 지질이 풍부한 죽상반의 중심(lipid core)이 노출된 경우 일부 대식세포로부터 유리된 tissue factor-mediated procoagulant activity나 혈소판 활성인자 때문에 혈전 형성이 증가한다. 따라서 지질이 풍부한 죽상반은 파열의 위험이 높을 뿐 아니라 파열시 혈전 형성도 심하여 급성 관동맥증후군을 잘 일으킨다.

(4) 잔여 혈전

파열된 죽상반의 표면에 혈전이 남아있는 경우 관동맥의 협착이 심해져서 뿐 아니라 국소 트롬빈 활성이 높아 혈전의 형성을 촉진한다. 최근 혈전용해요법 후 혈소판과 트롬빈 활성의 항진이 혈전의 재발에 기여하리라 추정되고 있다.

(5) 혈관수축

혈소판의 활성화에 의한 serotonin과 thromboxane

A2가 노출된 혈관 평활근세포들과 직접 작용하여 일시적인 혈관수축을 일으키고 혈전의 형성을 조장한다.

2) 전신적 인자

(1) 혈중 catecholamines의 상승

흡연, 스트레스 등에 의해 혈중 catecholamines이 상승된 경우 혈전형성을 조장하고 혈관수축을 유발하며 또 죽상반의 파열을 직접 유발할 수도 있다.

(2) Renin - Angiotensin system(RAS)

혈장이나 혈관벽에서 항진된 RAS는 angiotensin II를 증가시키거나 국소적 교감신경계를 통해 섬유소용해를 억제함으로써 혈전 형성을 조장한다. 최근 ACE 유전자의 DD 형에서 ACE 활성도가 높고 심근경색증의 위험이 높다는 보고도 있다[30].

(3) 콜레스테롤, Lipoprotein(a) 및 기타 대사상태

총콜레스테롤과 Lp(a)의 증가와 응고 및 혈전의 항진과 관계가 시사되고 있으나 아직 정립된 단계는 아니며 그 외 관동맥질환의 위험인자인 혈중 homocys - teine의 상승과 당뇨병과의 혈전 형성과의 관계가 있다는 연구도 있으나 현재로서는 혈전보다는 죽상경화증을 조장하기 때문이라 추정된다.

(4) 섬유소용해장애, 혈소판의 활성화 및 혈액응고인자와 섬유소원의 증가

Plasminogen activator inhibitor의 상승과 같은 섬유소용해장애가 있거나 섬유소원과 응고인자 Ⅶ의 상승이 관동맥 발작시 혈전형성을 조장하는 인자로 추정되고 있다.

3) 취약 죽상반의 진단

관동맥조영술은 진행된 죽상경화병변이나, 죽상반의 파열, 혈전, 석회화 등 혈관 내강의 병변을 확인시켜 줄 수는 있으나 죽상반 내부의 특성을 보여주지는 못하며 죽상반과 그 표면을 보여줄 수 있는 혈관내초음파나 혈관내시경이 보다 중요한 정보를 제공할 수 있으며 향후 MRI, spectroscopy, scintigraphy 등이 관동맥 죽종의 확인과 특성의 평가에 이용될 가능성이 있으나 현재로선 파열에 취약한 죽상반을 확인할 정확한 방법은 없다. 활발히 진행하는 죽상경화증과 불안정한 죽상반은 내피세포 투과성의 증가, 지단백의 침착, 부착분자(adhesion molecules)들의 발현과 함께 단핵구의 동원, 대식세포의 활성화, 혈소판, 혈액응고계의 활성화 등등의 많은 변화를 초래하므로 미래에는 이러한 현상을 영상화하거나 염증, 내피세포나 백혈구, 혈소판, 혈액응고나 섬유소 용해계의 활성화를 나타내는 검사로 진행중이거나 불안정한 죽상반을 진단할 수 있는 미래가 올 것이다[17,31].

4) 죽상반 파열의 임상상

죽상반 파열은 흔히 있는 일이며 파열된 표면과 죽상반내로의 출혈로 죽상반이 갑자기 커지고 혈전의 형성에 의해 관동맥 혈류의 장애가 주된 기전이나 파열부위 표면의 염증 등으로 인한 가속화된 평활근세포의 증식과 세포외기질 합성도 일부 관여한다.

죽상반 파열 자체가 증상을 일으키지는 않으며 동시에 일어나는 죽상반의 성장도 대부분 증상을 동반하지 않는다. 정상 건강인의 9%에서 증상을 동반하지 않은 죽상반의 파열이 부검에서 확인된 바 있고 고혈압이나 당뇨병을 동반한 환자에서는 22%에서 무증상 죽종 파열이 있는 등 증상을 일으키지 않는 죽종 파열이 보다 흔하다. 그러나 혈류의 장애를 초래할 정도로 죽상반이 커지거나 혈전이 생기는 경우 임상 증상을 초래하며 그 양상은 심근허혈의 부위, 정도, 및 기간에 의해 불안정형 협심증에서부터, 비 Q파 경색 및 Q파 경색에 이르기까지 다양하게 나타난다.

5) 죽상반 파열의 예방

(1) 죽상반의 안정화

최근의 관동맥질환 환자에서 지질강하요법이 관동맥질환 환자에서 심근경색증의 발병이나 심혈관계사망을 현저히 줄일 수 있음이 잘 알려져 있을 뿐 아니라 일부 관동맥조영술상 현저한 임상 효과에 비해 죽상경화병변의 퇴행 정도가 미미하였다는 연구 결과들은 죽상반의 안정을 통해 임상적인 안정을 얻을 수 있는 방법임을 시사한다[33].

안지오텐신 전환효소의 활성이 관동맥질환과 심근경색의 발병에 관여하며 전환효소억제제 투여로 심근경색후 구혈율이 저하된 환자에서 주요 허혈성 발작(재경색, 심장사 및 불안정형 협심증)을 22% 감소시킬 수 있었다는 SAVE trial의 결과는 전환효소억제제가 죽

상경화의 발생에 있어 plaque vulnerability와 관동맥 질환의 발작을 유발하는 죽상반의 파열이나 혈전 등에 유익하게 작용하리라 추정되나 정확한 기전은 아직 확실하지 않다[34].

그 외 강력한 항산화 비타민이나 probucol 등이 관동맥질환의 진행을 늦출 수 있다는 보고와 폐경후 여성에서 에스트로겐 치료가 혈관벽에 직접 작용하여 항허혈효과를 나타내는 것을 포함 여러 기전을 통해 심근경색이나 심혈관계사망을 줄일 수 있음이 보고되고 있으나 관동맥질환의 진행에 대한 효과는 아직 확실하지 않다.

(2) 죽상반 파열 유발 인자의 억제

흡연은 관동맥질환의 발생과 진행을 촉진하며 금연하면 그 위험이 빨리 소실되는 현상으로 미루어 흡연과 관련된 관동맥질환의 진행의 기전은 만성적인 죽상경화에 의한 것이기보다 죽상반의 파열이나 혈전 또는 혈관경련과 같은 죽상반 파열의 급성 유발 기전과 관련이 있으리라 추정된다[35].

베타차단제나 심박수를 느리게 하는 칼슘길항제는 vulnerable plaque에 대한 기계적 및 혈역학적 부하를 줄여줌으로서 죽상반의 파열을 예방하는 효과가 심근경색의 이차적 예방의 기전으로 추정된다[36].

그러나 유발인자의 억제를 통해 얻을 수 있는 최대 효과는 관동맥질환의 진행이 동시에 억제되지 않는 한 한계가 있어 단지 취약한 죽상반의 파열을 연기시킬 뿐이며 완전히 예방할 수는 없어 최대의 효과를 얻기 위해선 죽상반의 안정화와 함께 유발인자를 동시에 억제하여야 한다.

안지오텐신 전환효소억제제는 죽상경화증의 진행과 plaque vulnerability뿐 아니라 관동맥질환의 발현에 관여하는 유발 기전에 동시에 작용한다고 생각되며 또 베타차단제 치료 하에서도 사망률과 재경색을 줄일 수 있어 독립적인 치료 효과가 있음이 추정되고 있다.

6) 죽상반 파열의 치료

관동맥 죽상반 파열에 따른 가장 우려되는 결과는 혈전성 관동맥폐색이므로 파열의 위험이 있는 환자에서 항혈전치료를 함으로서 유익한 효과를 기대할 수 있다. 또 이미 죽상반이 파열된 경우 항혈소판 및 항응고 치료로 혈전의 형성과 진행을 억제하며 관동맥을 완전히 폐색시키는 혈전이 형성된 경우 혈전용해치료나 경피적 관동맥성형술 등 기계적 중재술을 통해 막힌 혈관을 재개통시킨다.

또 최근 여러 임상 연구결과 지질강하요법은 죽상반을 파열로부터 안정화시킬 뿐 아니라 내피세포와 혈관운동 기능을 호전시키며 혈소판, 혈액응고, 섬유소용해, 혈액 점도에 대한 유익한 효과를 통해 죽상반의 파열이 발생하더라도 혈전의 생성을 억제하는 유익한 효과가 있음이 알려지고 있다.

결 론

관동맥질환의 죽상경화증은 죽상반의 파열로 혈전이 형성되어 급성 관동맥 폐쇄를 일으키면 불안정형 협심증, 급성 심근경색증 및 급사와 같은 치명적인 합병증을 초래한다. 이러한 죽상반 파열의 위험은 죽상반의 크기에 의해 좌우되는 협착의 정도보다는 죽상반의 구성요소와 vulnerability와 같은 죽상반의 특성에 의해 좌우된다. 또 죽상반의 파열의 위험은 파열을 잘 일으키게 하는 죽상반 자체의 특성인 vulnerability와 파열을 유발시키는 외부 인자인 유발인자에 의해 결정되며 급성 심근경색증과 급사에 이르게 하는 위험한 vulnerable plaque를 찾아서 치료하는 데에는 아직도 미흡한 점이 많으며 단지 협심증을 유발하는 병변을 찾아내어 치료하는 것만으로는 충분하지 않으며 예방과 치료를 위해선 관동맥의 모든 죽상반에 대한 체계적인 접근이 보다 필요할 것이다.

References

1) Ross R : *The pathogenesis of atherosclerosis : A perspective for the 1990s. Nature 362 : 101-109, 1993*
2) Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ : *Atherosclerosis : Basic mechanisms. Oxidation, Inflammation, and Genetics. Circulation 91 : 2488-2496, 1995*
3) Hansson GK : *Imunologic and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. Br Heart J 69 (suppl) : S38-S41, 1993*
4) Rekhter MD, Gordon D : *Does platelet-derived growth factor-A chain stimulate proliferation of arterial mesenchymal cells in human atherosclerotic plaques? Circ Res 75 : 410-417, 1994*

5) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witzum JL : *Beyond cholesterol : Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenesity. N Engl J Med 320 : 915-924, 1989*
6) Witzum JL : *The oxidation hypothesis of atherosclerosis. Lancet 344 : 793-795, 1994*
7) Demer LL, Watson KE, Bostroem K : *Mechanism of calcification in atherosclerosis. Trends Cardiovasc Med 4 : 45-49, 1994*
8) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH : *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 326 : 242-250, 310-318, 1992*
9) Fuster V : *Mechanisms leading to myocardial infarction : Insights from studies of vascular biology. Circulation 9 0 : 2126-2146, 1994*
10) Davies MJ : *Stability and Instability : Two faces of coronary atherosclerosis. Circulation 94 : 2013-2020, 1996*
11) Stray HC, Chandler AB, Glagov S, et al : *A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. Arterioscler Thromb 14 : 840-856, 1994*
12) Stray HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al : *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 92 : 1355-1374, 1995*
13) Davies MJ, Thomas AC : *Plaque fissuring : the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. Br Heart J 53 : 363-373, 1985*
14) Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, Lee M, Hickey A, Chaux A, Kass R, Blanche C, Matloff J, Morgenstern L : *Coronary angioscopy in patients with unstable angina pectoris. N Engl J Med 315 : 913-919, 1986*
15) Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Eng A, Riccio A, Gorlin R, Fuster V : *Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. J Am Coll Cardiol 7 : 472-478, 1986*
16) Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP : *Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? Circulation 78 : 1157-1166, 1988*
17) Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Be가 M, Fisher C, DeMaria AN : *Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. Circulation 84 : 1087-1099, 1991*
18) Falk E, Shah PK, Fuster V : *Coronary plaque disruption. Circulation 92 : 657-671, 1995*
19) van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK : *Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Circulation 89 : 36-44, 1994*
20) Richardson PD, Davies MJ, Born GVR : *Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. Lancet 2 : 941-944, 1989*
21) Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J : *Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques : Role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. Br Heart J 69 : 377-381, 1993*
22) Small DM : *Progression and regression of atherosclerotic lesions : Insights from lipid physical biochemistry. Arteriosclerosis 8 : 103-129, 1988*
23) Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, Kamm RD, Small DM, Lee RT : *Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. Arterioscler Thromb 14 : 230-234, 1994*
24) Majno G, Joris I : *Apoptosis, oncosis and necrosis : An overview of cell death. Am J Pathol 146 : 3-15, 1995*
25) Libby P : *Molecular basis of acute coronary syndrome. Circulation 91 : 2844-2850, 1995*
26) Buja LM, Willerson JT : *Role of inflammation in coronary plaque disruption. Circulation 89 : 503-505, 1994*
27) MacIsaac AI, Thomas JD, Topol EJ : *Toward the quiescent coronary plaque. J Am Coll Cardiol 22 : 1228-1241, 1993*
28) Gertz SD, Roberts WC : *Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. Am J Cardiol66 : 1368-1372, 1990*
29) Badimon L, Badimon JJ : *Mechanism of arterial thrombosis in nonparallel streamlines : Platelet thrombi grow at the apex of stenotic severely injured vessel wall : Experimental study in the pig model. J Clin Invest 84 : 11 34-1144, 1989*
30) Mann JM, Davies MJ : *Vulnerable plaque, Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. Circulation 94 : 928-931, 1996*
31) Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S : *Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme as a potent risk factor for myocardial infarction. Nature 351 : 641-644, 1992*
32) Casscells W, Hathorn B, David MM, Kraback T, Vaughn W, McAllister H, Bearman G, Willerson JT : *Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques : possible implications for plaque rupture and thrombosis. Lancet 347 : 1447-1461, 1996*
33) Brown BG, Zhao X-Q, Sacco DE, Albers JJ : *Lipid lowering and plaque regression : New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coro-*

nary disease. Circulation 87：1781-1791, 1993

34) Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B：*Emerging role of angiotensin-convertiing enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. Circulation 90：2056-2069, 1994*

35) Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH：*Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. American Heart Association Medical/ Scientific Statement Ciculation 86：1664-1669, 1992*

36) Kjekshus JK：*Importance of heart rate in determining beta blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. Am J Cardiol 57（suppl F）：43F-49F, 1986*