Original Articles Korean Circulation J 2000;30(8):911-920

관동맥질환에서 관동맥 재형성과 관련되는 환자의 임상상 및 죽상반의 특성

아주대학교 의과대학 순환기내과학교실,[1] 관동대학교 의과대학 순환기내과학교실[2]
염철훈[1] · 탁승제[1] · 윤명호[1] · 최소연[1] · 신준한[1] · 김한수[1] · 최병일[1] · 고종훈[2]

Plaque Characteristics and Clinical Presentation Associated with Coronary Artery Remodeling : An Intravascular Ultrasound Study

Zhe-Xun Lian, MD[1], Seung-Jea Tahk, MD[1], Myeong-Ho Yoon, MD[1], So-Yeon Choi, MD[1], Joon-Han Shin, MD[1], Han-Soo Kim, MD[1], Byung-il W. Choi, MD[1] and Jong-Hoon Koh, MD[2]
[1]Department of Cardiology, Ajou University School of Medicine, Suwon, [2]Department of Cardiology, Kwandong University, Kangnung, Korea

ABSTRACT

Background : Factors leading to coronary remodeling and relationship between remodeling patterns and clinical presentation remain unclear. **Methods :** Seventy-five culprit lesions of 75 patients with acute coronary syndrome (ACS)(n=49) and stable angina (SA)(n=26)(60 men and 15 women ; mean age 56±10 years) were studied by intravascular ultrasound. Remodeling index (RI) was calculated as culprit lesion vessel area (VA)/proximal reference VA. We defined : 1) compensatory remodeling (CpR) as RI≥1.1 ; 2) constrictive remodeling (CsR) as RI≤0.9 ; 3) no remodeling (NR) as 0.9<RI<1.1. **Results :** Twenty-three (31%) lesions had CpR, 37 (49%) had CsR and 15 (20%) had NR. No significant differences in remodeling patterns were noted with respect to coranary risk factors. Soft plaques were more prevalent in lesions with CpR, whereas hard plaques were more prevalent in lesions with CsR ($p<0.001$). Lesions with CpR had significantly smaller proximal reference VA than those with NR or CsR ($p<0.05$). Plaque characteristics were similar in ACS and SA patients. However, more culprit lesions with CpR were present in patients with ACS (21/49 vs 3/26, $p<0.01$), whereas more culprit lesions with CsR were noted in patients with SA (18/26 vs 19/49, $p<0.05$). **Conclusion :** Local factors such as plaque characteristics and vessel size appear to be associated with remodeling patterns. The type of remodeling is more related to clinical presentation than plaque characteristics. **(Korean Circulation J 2000;30(8):911-920)**

KEY WORDS : Atherosclerosis · Coronary artery remodeling · Intravscular ultrasound.

서 론

관동맥질환에서 동맥경화증의 진행에 따라 두 종류의 다른 관동맥 재형성(remodeling) 양상이 있음은 이미 보고된 바 있다. 조직학적[1)2)] 및 혈관내 초음파[3)4)] 분석을 통해 사람의 관동맥에서 동맥경화증이 진행될 때 죽상반(plaque)의 형성과 동시에 관동맥이 보상성 재형성(compensatory remodeling)으로 확장되며 이러한 기전에 의하여 초기관동맥내에 죽상반이 형성되어도 lumen area가 유지 될 수 있음을 제시하였다. 그러나 이런 보상성 재형성 뿐만 아니라 죽상경화 병변에

논문접수일 : 2000년 5월 22일
심사완료일 : 2000년 7월 15일
교신저자 : 탁승제, 442-749 경기도 수원시 팔달구 원천동 산5 아주대학교 의과대학 순환기내과학교실
전화 : (031) 219-5723, 5712 · 전송 : (031) 219-5708
E-mail : ajoucard@netsgo.com

서 동맥의 수축이 일어날 수 있으며 이러한 수축성 재형성(constrictive remodeling or shrinkage)은 죽상반의 형성과 함께 동맥협착이 진행되는 기전이라고 하였다.[5)6)]

관동맥의 재형성에 영향을 주는 인자들에 대해서는 아직까지도 확실하게 밝혀지지 않았다. 같은 환자에서도 대퇴동맥[7)] 혹은 관동맥의[8)9)] 병변부위에 따라 다른 양상의 재형성이 나타날 수 있기 때문에, 전신적 인자 외에 국소적 인자가 존재 할 수 있다고 생각된다. 관동맥 재형성과 환자의 임상상과의 관계에 대해서는 상반된 연구결과가 보고되고있다.[10-12)] 본 연구에서는 관동맥내 초음파를 이용하여 급성관동맥증후군과 안정형 협심증 환자에서 관동맥 재형성과 관련되는 환자의 임상상 및 죽상반의 특성을 연구하고자 하였다.

재료 및 방법

대 상

1998년 12월부터 1999년 8월까지 아주대학교병원 순환기내과에서 흉통을 평가하기 위해 관동맥조영술 및 관동맥내 초음파검사를 시행한 환자중 변이형 협심증, 개구부 병변, 미만성 석회화병변, 과거에 확장성형술을 시행했던 병변을 제외한 75명의 관동맥경화증 환자의 75개 culprit lesion을 대상으로 하였다. 대상환자 모두에게 검사 전에 검사의 목적과 시술과정에 대한 자세한 설명을 하였고 서면동의를 한 경우에 검사를 전향적으로 시행하였다.

대상환자 75명의 평균연령은 56±10세 이었고 남자 60명, 여자 15명 이었다. 임상진단은 안정형 협심증 26명, 불안정형 협심증 22명, 급성심근경색증 27명이었다. 환자의 임상적 증상을 나타내는 culprit lesion 및 non-culprit lesion의 구분은 관동맥조영술과 Adenosine 혹은 운동부하 Thallium-201 SPECT를 의하여 구분하였다.

방 법

관동맥조영술

Seldinger씨 방법으로 좌우대퇴동맥에서 2% lidocain 국소마취하에 시행하였다. Judkins 혹은 Amplatz 진단도자를 사용하여 서로 직각을 이루는 4개 이상의 조사각에서 Philips H3000, 혹은 BH3000 (Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands)으로 선택적 관동맥조영술을 시행하였다.

혈관내 초음파검사

병변부위의 위치를 확인한 후 7F 혹은 8F 유도도자를 관동맥의 개구부에 위치시키고 일반 유도철선을 관동맥의 원위부까지 넣고 100 200 μg nitroglycerin을 관동맥내로 주입 후 2.9 혹은 3.2F 크기의 30 40 MHz 초음파도자(UltraCross TM Boston Scientific, Sunnyvale, CA, USA)를 협착부위 원위부위까지 넣은 후 motorized pull-back device를 이용하여 초당 0.5 mm의 속도로 pull-back하면서 협착 원위부,협착부위, 협착 근위부의 순서로 혈관내 초음파신호를 얻게되면 imaging console(ClearView Ultra TM Boston Scientific, Sunnyvale, CA, USA)에서 2차원 영상으로 재구성하여서 모니터에 display하고 s-VHS videotape에 기록하였다. 기록된 영상을 imaging console에 내장된 분석software를 이용하여 병변부 및 병변 근위부에서 vessel area(VA), lumen area(LA), plaque area(PA)를 측정하였다. VA는 external elastic membrane(EEM) 면적으로 하였고 LA는 lumen과 intimal border내의 면적으로 하였다. PA, plaque burden 및 재형성지수(remodeling index, RI)는 다음과 같이 계산 하였다 : PA=VA-LA, plaque burden=PA/VA ×100, RI=병변부의 VA/병변근위부 표준혈관의 VA.

관동맥 재형성의 정의

재형성지수가 1.1보다 크거나 혹은 같은 경우에 보상성 재형성이라고 하였고 수치가 0.9보다 작거나 혹은 같은 경우에 수축성 재형성이라고 정의하였다. 재형성지수가 0.9와 1.1 사이인 경우에는 무 재형성(no remodeling)이라고 보았다. 병변의 경계부위에서 10 mm내의 가장 죽상반이 적고 side branch가 없는 부위를 근위부 표준혈관으로 선택하였다.

죽상반의 특성

혈관내 초음파소견상 죽상반은 성분에 따라 " soft " 혹은 " hard "두 종류으로 나누었다.[13)] Adnventitia와 비교하여 echoreflectivity가 낮은 경우에 soft plaque이라 하였고 echoreflectivity 같거나 더 증가하면서 acoustic shadowing을 동반 혹은 동반하지 않은 경우

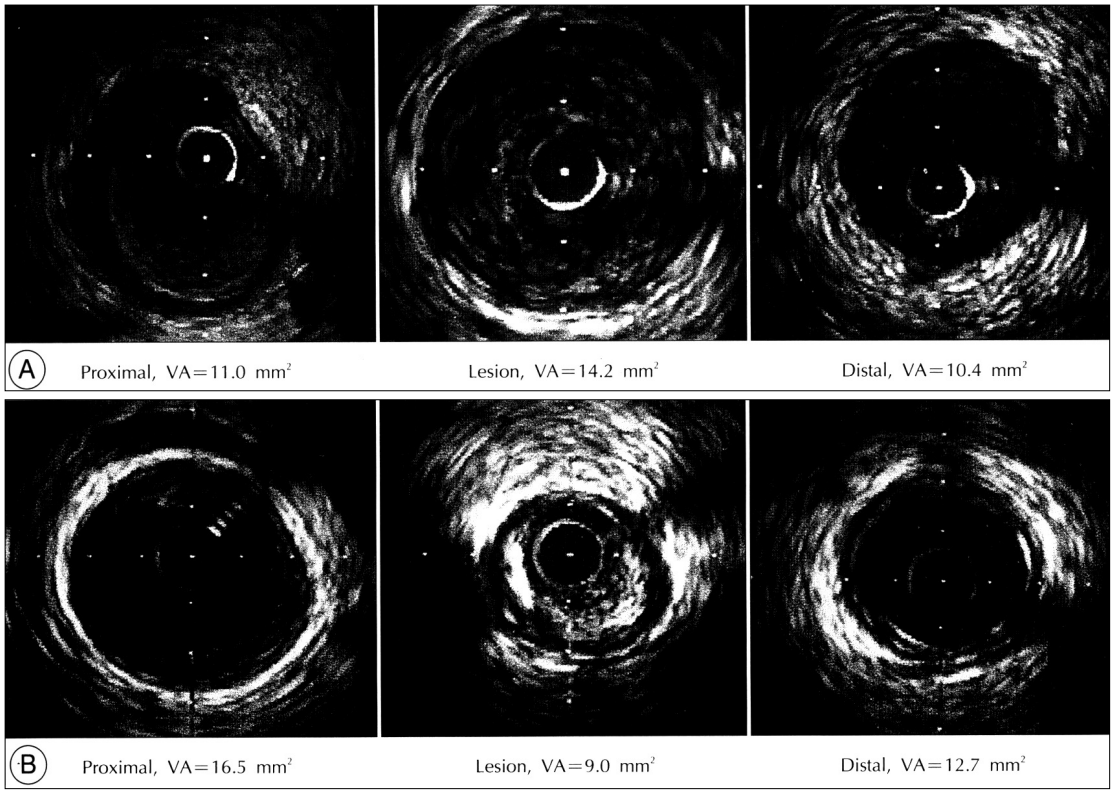

Fig. 1. A : Intravascular ultrasound images at the proximal, lesion, and distal measurement sites of a vessel with compensatory remodeling and a soft plaque. The vessel area (VA) was larger at the lesion site than at the proximal and distal reference sites. Remodeling index was 1.29. B : Intravascular ultrasound images at the proximal, lesion, and distal measurement sites of a vessel with constrictive remodeling and a hard plaque. VA was smaller at the lesion site than at the proximal and distal reference sites. Remodeling index was 0.55.

에 hard plaque라고 정의하였으며 acoustic shadowing이 90도 이상인 경우에는 정확한 VA를 측정하기 어렵기때문에 연구에서 제외하였다. Plaque eccentric index(PEI)와 lumen eccentric index(LEI)는 다음과 같이 계산 하였다 : PEI=minimum plaque thickness/maximum plaque thickness, LEI=minimum lumen diameter/maximum lumen diameter.[13)]

통계처리

자료의 통계처리와 분석은 SPSS(Window 98 release 7.0)를 이용하였다. 연속형 자료는 평균±표준편차로 표시하였고, 세 군사이의 연속형 자료의 차이는 ANOVA, 두 군사이의 연속형 자료의 차이는 unpaired t-test, 범주형 자료간의 차이는 chisquare 분석으로 비교하였다. p 값이 0.05이하인 경우에 통계학적 유의성이 있다고 보았다.

Table 1. The frequency distribution of remodeling patterns in the major three coronary arteries

	Compensatory remodeling (n=23)	No remodeling (n=15)	Constrictive remodeling (n=37)
LAD	16 (69%)	9 (60%)	25 (68%)
LCx	2 (9%)	2 (13%)	5 (13%)
RCA	5 (22%)	4 (27%)	7 (19%)

LAD : left anterior descending artery
LCX : left circumflex artery
RCA : right coronary artery

결 과

대상병변의 위치에 따른 분포는 좌전하행지 50개(67%), 우측관동맥 16개(21%) 및 좌회선지 9개(12%)이었다. 전체 75개 병변의 재형성의 양상은 보상성 재형성군 23개(31%)(Fig. 1A)이고 수축성 재형성이 37개(49%)(Fig. 1B)이며 재형성이 없는 경우가 15개(20%)

이었다. 세 주요 관동맥사이에는 재형성양상의 분포가 차이가 없었다(Table 1).

연령, 성별, 고혈압 유무, 당뇨병 유무, 고콜레스테롤혈증 유무, 흡연 유무, 혈중 지질농도등과 같은 환자의 임상적특징은 세 재형성군 사이에 모두 차이가 없었다.(Table 2).

전체 75개 병변에서 soft plaque가 41개(55%)이고 hard plaque가 34개(45%)이었다. Soft plaque는 보상성 재형성군 23개중 21개(91%), 무 재형성군 15개중 10개(67%), 수축성 재형성군 37개중 10개(27%)로 보상성 재형성군에서 의미있게 soft plaque가 많았다(p=0.001). Hard plaque는 수축성 재형성군 37중

Table 2. Patient characteristics associated with coronary remodeling

	Compensatory remodeling (n=23)	No remodeling (n=15)	Constrictive remodeling (n=37)	p value
Sex (women)	2	4	9	NS
Age (years)	55± 11	55± 12	56± 9	NS
Hypertension	6 (26%)	3 (20%)	15 (40%)	NS
Diabetes mellitus	5 (22%)	2 (13%)	6 (16%)	NS
Hypercholesterolemia	4 (17%)	3 (20%)	9 (24%)	NS
Smoking	15 (65%)	7 (47%)	18 (49%)	NS
Lipid profile				
Total cholesterol (mg/dl)	176± 42	195± 34	191± 42	NS
Triglyceride (mg/dl)	188±101	180±153	175±136	NS
HDL-cholesterol (mg/dl)	38± 8	37± 7	40± 8	NS
LDL-cholesterol (mg/dl)	107± 40	129± 47	119± 33	NS

Table 3. Plaque characteristics associated with coronary remodeling

	Compensatory remodeling (n=23)	No remodeling (n=15)	Constrictive remodeling (n=37)	p value
Quantitative Angiography				
Reference diameter(mm)	3.3 ± 0.3	3.4 ± 0.4	3.5 ± 0.4	NS
Minimum lumen diameter(mm)	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.6	1.3 ± 0.5	NS
Diameter s tenosis(%)	65 ± 15	66 ± 17	64 ± 12	NS
Lesion length(mm)	10.7 ± 3.9	13.2 ± 5.5	12.4 ± 4.3	NS
<10 mm	9	4	12	NS
10 mm≤ <20 mm	12	8	19	NS
≥20 mm	2	3	6	NS
IVUS				
Reference vessel area(mm^2)	11.7 ± 2.7	13.5 ± 3.1	14.1 ± 4.0	0.036
Reference lumen area(mm^2)	8.5 ± 2.1	10.3 ± 2.8	11.0 ± 3.4	0.041
Reference plaque area(mm^2)	3.2 ± 1.0	3.2 ± 1.2	3.1 ± 1.4	NS
Reference plaque burden(%)	27 ± 8	24 ± 7	22 ± 7	NS
Lesion vessel area(mm^2)	14.0 ± 3.6	12.3 ± 2.9	10.1 ± 3.0	0.001
Lesion l umen area(mm^2)	3.2 ± 1.6	3.1 ± 1.3	3.1 ± 1.4	NS
Lesion plaque area(mm^2)	10.8 ± 3.1	9.2 ± 3.4	7.0 ± 3.5	0.001
Lesion plaque burden(%)	77 ± 10	73 ± 11	68 ± 15	0.036
Remodeling index	1.20 ± 0.03	0.93 ± 0.03	0.71 ± 0.09	0.001
Soft plaque	21(91%)	10(67%)	10(27%)	0.001
Hard plaque	2(9%)	5(33%)	27(73%)	0.001
Plaque eccentric index	0.26 ± 0.24	0.29 ± 0.22	0.27 ± 0.11	NS
Lumen eccentric index	0.86 ± 0.12	0.87 ± 0.12	0.87 ± 0.11	NS

27개(73%), 무 재형성군 15개중 5개(33%), 보상성 재형성군 23개중 2개(9%)로 수축성 재형성군에서 의미있게 hard plaque가 많았다(p=0.001)(Table 3). Soft plaque에서 hard plaque에 비해 PA(10.0±3.0 mm^2 vs 7.0±2.7 mm^2, p<0.01) 및 재형성지수(1.01±0.24 vs 0.77±0.15, p<0.01)가 통계학적으로 유의하게 컸다.

보상성 재형성군에서 무 재형성군와 수축성 재형성군에 비해 근위부 표준혈관의 PA(3.2±1.0 mm^2 vs 3.2±1.2 mm^2 vs 3.1±1.4 mm^2, p=NS) 및 plaque burden(27±8% vs 24±7% vs 22±7%, p=NS)는 차이가 없었으나 근위부 표준혈관의 VA(11.7±2.7 mm^2 vs 13.5±3.1 mm^2 vs 14.1±4.0 mm^2, p<0.05) 및 LA(8.5±2.1 mm^2 vs 10.3±2.8 mm^2 vs 11.0±3.4 mm^2, p<0.05)가 통계학적으로 유의하게 작았고 병변부의 VA(14.0±3.6 mm^2 vs 12.3±2.9 mm^2 vs 10.1±3.0 mm^2, p=0.001), PA(10.8±3.1 mm^2 vs 9.2±3.4 mm^2 vs 7.0±3.5 mm^2, p=0.001), plaque burden(77±10% vs 73±11% vs 68±15%, p=0.036) 및 재형성지수(1.20±0.03 vs 0.93±0.03 vs 0.71±0.09, p=0.001)는 통계학적으로 유의하게 컸다. 병변부의 LA(3.2±1.6 mm^2 vs 3.1±1.3 mm^2 vs 3.1±1.4 mm^2, p=NS), PEI(0.26±0.24 vs 0.29±0.22 vs 0.27±0.11, p=NS) 및 LEI(0.86±0.12 vs 0.87±0.12 vs 0.87±0.11, p=NS)는 세군사이에 차이가 없었다(Table 3).

상대적 죽상반의 양(lesion/reference PA)과 혈관 재형성의 정도(lesion/reference VA)와는 세 재형성군에서 각각 r=0.71(p<0.001), r=0.52(p<0.05), r=0.36 (p<0.05)로 상관관계의 정도에 치이를 보였다(Fig. 2).

불안정형 협심증 및 급성 심근경색증과 같은 급성 관동맥증후군과 안정형 협심증을 비교하면 근위부 표준혈관의 VA(13.8±3.7 mm^2 vs 13.6±4.2 mm^2, p=NS), PA(3.3±1.1 mm^2 vs 3.3±1.5 mm^2, p=NS) 및 LA(10.5±3.2 mm^2 vs 10.2±3.9 mm^2, p=NS)는 큰 차이가 없었고 culprit lesion의 PEI(0.27±0.13 vs 0.23±0.08, p=NS),LEI(0.88±0.11 vs 0.84±0.12, p=NS) 및 LA(2.7±1.4 mm^2 vs 3.3±1.5 mm^2, p=NS)도 의미있는 차이가 없었다. 그러나 급성관동맥증후군에서 안정형 협심증보다 culprit lesion의 VA(12.7±3.4 mm^2 vs 10.6±3.9 mm^2, p=0.02), PA(9.9±3.4 mm^2 vs 7.2±3.7 mm^2, p=0.002) 및 재형성지수가(0.96±0.23 vs 0.79±0.21, p=0.003) 의미 있게 컸다. 또한 급성관동맥증후군과 안정형 협심증사이의 soft plaque의 분포에는 유의한 차이를 보이지 않았으나(59% vs 46%, p=NS) 관동맥 보상성 재형성이 급성 관동맥증후군에서 안정형 협심증보다 의미있게 많았고(43% vs 12%, p=0.006) 수축성 재형성은 안정형 협심증에서 급성관동맥증후군보다 의미있게 많았다(69% vs 39%, p=0.012)(Table 4).

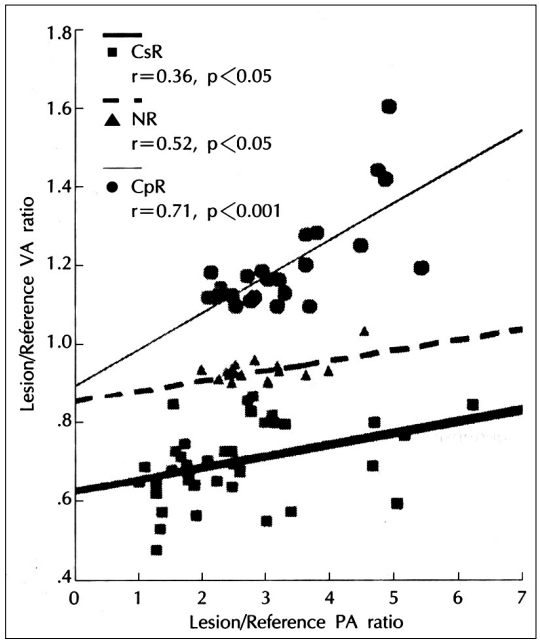

Fig. 2. The relationship between the lesion/reference plaque area (PA) and the lesion/reference vessel area (VA) in the compensatory remodeling (CpR), no remodeling (NR), and constrictive remodeling (CsR).

고 찰

보상성 재형성은 처음으로 원숭이의 관동맥과 말초동맥에서 관찰되었고 1987년 Glagov등은 부검을 통한 조직학적 분석을 시행하여 사람의 관동맥에서 이러한 보상성 재형성이 일어남을 보고하였다.[1)14)15)] 그후 혈관내 초음파 분석을 통해 사람의 관동맥과 대퇴동맥에서 동맥경화증이 진행될때 죽상반의 형성과 동시에 동맥이 보상적으로 확장되며 이러한 기전에 의하여 동맥내에 죽상반이 형성되어도 lumen area가 유지 될 수

Table 4. Relation between coronary remodeling pattern and clinical presentation

	Stable angina (n=26)	Acute coronary syndrome (n=49)	p value
Quantitative Angiography			
Reference diameter(mm)	3.5 ± 0.3	3.5 ± 0.5	NS
Minimum lumen diameter(mm)	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.6	NS
Diameter stenosis(%)	62 ± 12	67 ± 15	NS
Lesion length(mm)	12.3 ± 4.7	12.0 ± 4.3	NS
<10 mm	9	16	NS
10 mm≤ <20 mm	13	26	NS
≥20 mm	4	7	NS
IVUS			
Reference vessel area(mm^2)	13.6 ± 4.2	13.8 ± 3.7	NS
Reference lumen area(mm^2)	10.2 ± 3.9	10.5 ± 3.2	NS
Reference plaque area(mm^2)	3.3 ± 1.5	3.3 ± 1.1	NS
Reference plaque burden(%)	24 ± 8	25 ± 7	NS
Lesion vessel area(mm^2)	10.6 ± 3.9	12.7 ± 3.4	0.02
Lesion lumen area(mm^2)	3.3 ± 1.5	2.7 ± 1.4	0.07
Lesion plaque area(mm^2)	7.2 ± 3.7	9.9 ± 3.4	0.002
Lesion plaque burden(%)	66 ± 14	77 ± 13	0.002
Soft plaque	12(46%)	29(59%)	NS
Plaque eccentric index	0.23 ± 0.08	0.27 ± 0.13	NS
Lumen eccentric index	0.84 ± 0.12	0.88 ± 0.11	NS
Remodeling index	0.79 ± 0.21	0.96 ± 0.23	0.003
Compensatory remodeling	3(12%)	21(43%)	0.006
No remodeling	5(19%)	9(18%)	NS
Constrictive remodeling	18(69%)	19(39%)	0.012

있음을 제시하였다.[3-5)7)] 그러나 보상성 재형성 외에 또 다른 재형성 양상이 관찰되었는데 1995년 Pasterkamp등은 대퇴동맥의 병변에서 혈관내 초음파 및 조직학적 분석을 시행하여 각 병변을 표준혈관과 비교한 결과 25% 미만의 동맥경화증에 의한 협착이 나타났던 병변의 경우는 동맥의 보상성 확장이 일어나고 25% 이상의 협착을 보인 병변중 대부분은 병변부위의 동맥의 크기가 감소된다고 하였다.[5)] 1998년 Smits등은 사람 관동맥 병변에서 혈관내 초음파를 이용하여 65% 미만의 협착을 보인 병변에서는 Pasterkamp등의 연구결과와 유사하게 보상성 확장이 일어나고 협착이 더 심한 병변에서는 동맥의 수축이 일어나는 것을 관찰하였으며[6)] 따라서 이러한 수축성 재형성은 죽상반의 형성과 함께 동맥협착과 관련되는 기전이라고 하였다.[6)]

본 연구에서 75개 관동맥병변의 혈관내 초음파 분석을 통해 이들 병변중 31%에서 보상성 재형성이 나타나고 49%에서 수축성 재형성으로 나타남을 관찰하였다. 최근의 연구들은 보상성 재형성의 빈도가 20 85%로 보고하고 있는데[8)16)17)] 빈도의 불일치의 이유로서는 대상환자와 재형성을 정의하는 기준의 차이를 들 수 있다. 본 연구에서는 병변의 vessel area를 근위부 표준혈관의 vessel area로 나누어 관동맥 재형성지수를 정의 하였으며 좌전하행지와 좌회선지 경우 근위부에서 원위부로 감에따라 혈관크기감소정도가 우측관동맥보다 더 크지만 관동맥의 EEM area는 매 10 mm마다 평균 10% 감소하는 것으로 알려져있다.[18)] 따라서 수축성 재형성의 기준을 재형성지수가<0.9 일때로 하였다.

관동맥 재형성의 자연경과에 대해서는 아직까지도 확실하게 밝혀지지 않았으나 죽상반의 구성은 재형성과 관련이 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서 soft plaque는 보상성 재형성과 관련이 있고 hard plaque는 수축성 재형성과 관련이 있음을 알 수 있다. 혈관내 초음파상의 soft plaque는 조직학적 검사에서 낙낙한 결

체조직(loose connective tissue)과 풍부한 지질(lipid)을 나타내고 있다.[19] 더욱 성숙한 병변인 fibrocalcified plaque와 비교하여 soft plaque는 죽상경화증의 초기병변과 관련이 있다고 하였다.[20] 전단응력(sheer stress)의 증가에 의하여 지질이 풍부한 물질은 더욱 쉽게 확장되지만[21] 죽상반이 성숙함에 따라서 지질성분이 감소하게 되어 주로 fibrocalcified 침적물로 구성되고, 그 결과 죽상반이 수축되면서 plaque area 및 vessel area가 감소하게 된다.[22] 그러나 본 연구에서 연령, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 고혈압 등 죽상경화증의 진행과 관련된 인자들은 재형성양상과 연관이 없었다. 전신적 인자들이 재형성 및 국소적 인자들에 미치는 영향은 알려져있지 않으나 같은 혈관에서도 서로 다른 재형성 양상이 동시에 관찰될 수 있기 때문에[8][9] 재형성은 국소적 인자의 영향이 전신적 인자보다 더 많은 영향을 줄것으로 생각된다.

본 연구에서 크기가 작은 혈관은 보상성 재형성과 관련이 있고 더 큰 혈관은 수축성 재형성과 관련이 있는 것을 관찰하였다. 이 원인은 불분명하지만 혈관벽의 전단응력와 관련이 있는 것으로 생각된다. 혈관벽의 전단응력은 혈관벽에서 단위면적에 작용하는 마찰력(fractional force)인데 전단응력=혈액의 점도(viscosity)×혈류속도/혈관의 내경의 공식으로 포시할 수 있다.[23] 상기의 공식에서 보면 관동맥 혈류속도의 증가나 혈관의 내경의 감소는 모두 전단응력의 증가를 일으킬 수 있다. 분지가 있음에도 불구하고 관동맥은 원위부로 갈수록 혈관크기가 감소 하면서 일정한 혈류속도를 유지하며,[24] 또한 세 개의 주요 관동맥사이에서 평균 최고속도(average peak velocity)는 큰 차이가 없다.[24][25] 따라서 관동맥 혈류속도가 일정하고 죽상반의 축적정도가 같은 경우에는 더 작은 혈관에서 더욱 높은 전단응력이 나타나고 EDRF(endothelium derived relaxation factor)분비가 증가하면서 혈관의 확장을 일으킨다.[26]

관동맥 재형성과 죽상반의 취약성(vulnerability)의 연관성에 대해선 잘 알려져있지 않다. Hodgson등의 보고에 의하면 혈관내 초음파를 이용하여 죽상반의 구성을 분석한 결과 불안정형 협심증군에서 안정형 협심증에 비해 soft plaque이 더 많다고 보고하였으나,[27] de Feyter등의 연구에서는 불안정형 협심증군와 안정형 협심증 사이에 혈관내 초음파상의 죽상반의 구성의 차이는 없었다고 보고하였다.[28] 이러한 다양한 연구결과의 차이 때문에, Di Mario등은 죽상반의 특성을 단순히 혈관내 초음파의 echoreflectivity만 갖고 정성적으로 구분하는 경우에 죽상반의 특성에 대한 관찰자간의 차이(interobserver variability)가 크다고 하였다.[13] 그러므로 단순히 echoreflectivity만으로 판단한 soft plaque이 불안정형 협심증와 관련이 있다고 하기에는 아직 논란의 여지가 있다. 국내 최등의 연구에서는 본 연구와 유사하게 급성관동맥증후군에서 soft plaque 차지하는 비율은 비슷하게 61%로 차지 했으나 그 연구는 대조군이 었으므로 유효여부를 알 수 없다.[29] 본 연구에서는 안정형 협심증와 급성관동맥증후군 사이의 soft plaque의 분포에는 유의한 차이를 보이지 않았으며, 죽상반의 특성보다는 보상성 재형성이 급성관동맥증후군의 발병에 더 중요 한 역활을 하는 것이 발견 되었다. Pasterkamp등은 부검을 통한 사람 대퇴동맥의 병변에서 병리학적분석을 시행하여 죽상반의 파열와 관련 있는 병리조직학적 지표들은 확장된 혈관 및 큰 죽상반에서 더 흔하게 관찰된다고 하였다.[30] Feshbein등은 작은 죽상반보다 큰 죽상반이 더욱 쉽게 파열되어 급성관동맥증후군이 일어난다고 하였다.[31] Nakamura등도 급성관동맥증후군 환자와 안정형 협심증 환자의 재형성 양상을 비교해 본연구결과와 유사하게 급성관동맥증후군에서 보상성 재형성 더 많다고 보고하였다.[10] 그러나 최근 국내 이등의 연구에서 불안정형 협심증 및 급성심근경색증과 같은 급성관동맥증후군 환자가 전체 58명의 86%를 차지하였고 보상성 확장(compensatory enlargement)군이 전체 환자중 32%, 불충분 확장(inadequate enlargement)군이 전체 환자중 68%로 보고하여 급성관동맥증후군 환자에서 안정형 협심증 환자보다 관동맥의 보상성 확장이 훨씬 적게 일어난다고 하였다.[11] 이등의 연구에서는 병변의 EEM area가 근위부 표준혈관의 EEM area보다 큰 경우 보상성 확장군, 병변의 EEM area가 근위부 표준혈관의 EEM area보다 작은 경우 불충분 확장군으로 정의하였는데 불충분 확장군에 수축성 재형성이 얼마만큼 포함됐는지 알 수 없으며, 재형성 분류 기준에 따라서 다른 결과가 나올 수 있다고도 생각된다.

보상성재형성이 일어나는 병변의 큰 죽상반과 급성관동맥증후군과의 관련성은 이전의 관동맥조영술의 연구결과와 뚜렷이 대조를 이룬다.[32][33] 조영술에의한 협착정도는 Q파 급성심근경색증의 발생과 연관이 없다고

하였다. 그러나 Mann등은 허혈성 심질환으로 급사한 환자의 관동맥병변에서 병리학적 분석을 시행하여 협착정도는 조영술상 관찰된 것보다 30% 정도 더 크다고 하였다.[34] 이 차이점은 두 연구의 협착정도의 평가방법이 다를 뿐 아니라 관동맥 재형성이 고려하지 않았음으로 설명될 수 있다. 혈관조영술에서 협착정도를 평가할 경우 혈관 최소 내경과 주위의 정상 참고혈관을 비교하게 되는데, 동맥경화란 국소적인 병변이 아닌 범발성의 양상을 띄므로 이러한 평가가 올바른 것이 아니다. 따라서 조영술상의 협착 정도는 대부분 낮게 평가하게 된다. 병리학적 분석으로서 협착 정도를 평가할 경우 혈관 최소 단면적과 협착부위의 vessel area을 비교하였고 협착부위의 보상성 재형성 때문에 협착 정도는 대부분 높게 평가하게 된다. 따라서 혈관조영술이나 병리학적 분석은 동맥의 재형성를 고려 하지 않기 때문에 죽상반의 크기와 취약성 및 재형성사이의 연관성에 대해서 정확하게 평가할 수 없다고 생각된다.

모든 죽상반의 파열이 급성 허혈발작을 나타내는 것은 아니지만[35] 관동맥 재형성을 혈관내 초음파검사로 직접 관찰할 수 있으며 파열을 예견할 수 있는 죽상반의 발견이 급성 허혈발작의 예방적 측면에서 중요하게 생각된다. 따라서 향후 혈관내 초음파를 이용한 재형성과 죽상반의 위험성의 예측에 대해선 많은 연구가 필요할 것이다.

연구의 제한점

동맥의 재형성은 시간에 따라 변화하는 동적인 과정이기 때문에 본 연구는 단면적 분석으로서 시간에 따른 재형성의 전체적인 자연경과 대해서는 평가할 수 없었다. 혈관내 초음파를 이용하여 같은 관동맥의 병변에서 장기간 관찰을 하면 특이한 재형성의 기전에 대해서 밝힐 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 재형성은 병변 근위부 표준혈관과 비교하여 정의하였는데, 병변부의 재형성양상은 근위부 표준혈관의 재형성 정도에 따른 영향을 받을 수 있다. 그러나 본 연구에서 세 재형성군사이에 근위부 표준혈관의 plaque burden이 상대적으로 작고 세 군간에 차이가 없었으므로 이 영향은 중요하지 않다고 생각된다.

혈관내 초음파를 시행하기 전에 100 200 μg nitroglycerine을 관동내로 주입 하였지만 국소적 혈관경련이 완전히 제거됐다고 보증할 수 없다.

개구부에 위치한 병변, 심한 석회화 병변 및 재협착 병변들은 연구대상에서 제외하였으므로 본 연구결과를 이러한 병변에는 적용할 수 없다.

요 약

연구목적 :

조직학적 및 혈관내 초음파 분석을 통해 사람의 관동맥에서 동맥경화증이 진행될때 죽상반(plaque)의 형성과 동시에 관동맥이 보상성 재형성(compensatory remodeling)으로 확장되며 이러한 기전에 의하여 관동맥내에 죽상반이 형성되어도 lumen area가 유지 될 수 있음이 제시되었고 이런 죽상경화 병변에서 보상성 재형성 뿐만 아니라 수축이 일어날 수 있으며 이러한 수축성 재형성(constrictive remodeling or shrinkage)은 죽상반의 형성과 함께 동맥협착과 관련되는 기전이라고 하였다.

관동맥의 재형성에 영향을 주는 인자들에 대해서는 아직까지도 확실하게 밝혀지지 않았다. 관동맥 재형성과 환자의 임상상과의 관계에 대해서는 상반된 연구결과가 보고되고있다. 본 연구에서는 관동맥내 초음파를 이용하여 관동맥 재형성과 환자의 임상상 및 죽상반의 특성을 연구하고자 하였다.

방 법 :

1998년 12월부터 1999년 8월까지 아주대학교병원 순환기내과에서 흉통을 평가하기 위해 관동맥조영술 및 관동맥내 초음파검사를 시행받은 75명의 관동맥경화증 환자(56±10세, 남 : 여=60 : 15), 75개 culprit lesion을 대상으로 하였다. 임상진단은 안정형 협심증 26명, 불안정형 협심증 22명, 급성심근경색증 27명이었다.

결 과 :

1) 대상병변의 위치에 따른 분포는 좌전하행지 50개(67%), 우측관동맥 16개(21%) 및 좌회선지 9개(12%)이었다. 전체 75개 병변의 재형성양상은 수축성 재형성이 37개(49%), 보상성 재형성군 23개(31%)이며 재형성이 없는 경우가 15개(20%)이었다.

2) 연령, 성별, 고혈압 유무, 당뇨병 유무, 고콜레스테롤혈증 유무, 흡연 유무, 혈중 지질농도등과 같은 환자의 임상적 특징은 세 재형성군 사이에는 모두 차이가 없었다.

3) 전체 75개 병변에서 soft plaque가 41개(55%)이

고 hard plaque가 34개(45%)이었다. Soft plaque는 보상성 재형성군 23개중 21개(91%), 무 재형성군 15개중 10개(67%), 수축성 재형성군 37개중 10개(27%)로 보상성 재형성군에서 의미있게 soft plaque가 많았다(p=0.001). 또한 hard plaque는 수축성 재형성군 37 중 27개(73%), 무 재형성군 15개중 5개(33%), 보상성 재형성군 23개중 2개(9%)로 수축성 재형성군에서 의미있게 hard plaque가 많았다(p=0.001).

4) 보상성 재형성군에서 무 재형성군와 수축성 재형성군에 비해 근위부 표준혈관의 vessel area(VA) 및 lumen area(LA)가 통계학적으로 유의하게 작았고 병변부의 VA, plaque area(PA), plaque burden 및 재형성지수는 통계학적으로 유의하게 컸다. 병변부의 LA, plaque eccentric index(PEI) 및 lumen eccentric index (LEI) 세군사이에 차이가 없었다.

5) 불안정형 협심증 및 급성 심근경색증과 같은 급성 관동맥증후군과 안정형 협심증을 비교한 경우 culprit lesion의 PEI, LEI 및 LA는 의미있는 차이가 없었고 VA, PA 및 재형성지수가 의미 있게 컸다. 또한 급성 관동맥증후군과 안정형 협심증사이의 soft plaque의 분포에는 유의한 차이를 보이지 않았으나(59% vs 46%, p=NS) 관동맥 보상성 재형성이 급성 관동맥증후군에서 안정형 협심증보다 의미있게 많았고(43% vs 12%, p=0.006) 수축성 재형성은 안정형 협심증에서 급성관동맥증후군보다 의미있게 많았다(69% vs 39%, p=0.012).

결 론 :

본 연구에서 연령, 고협압, 당뇨, 고지혈증, 흡연등의 전신적 인자들은 관동맥 재형성양상과 상관이 없으며 soft plaque 및 작은 혈관은 보상성 재형성과 관련이 있고 hard plaque는 수축성 재형성과 관련이 있었다. 급성관동맥증후군에서 보상성 재형성이 더 많이 일어나고 안정형 협심증에서는 수축성 재형성이 더 많이 일어남을 알 수 있었다. 죽상반의 특성보다는 보상성 재형성이 급성관동맥증후군의 발병에 더 중요 한 역활을 하는 것이 발견 되었다.

중심 단어 : 죽상경화증 · 관동맥 재형성 · 혈관내 초음파.

REFERENCES

1) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. *Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987;316:1371-5.*
2) Clarkson TB, Pricard RW, Morgon TM, Petrick GS, Klein KP. *Remodeling of coronary arteries in human and nonhuman primates. J Am Med Assoc 1994;271:289-94.*
3) Gerber TC, Erbel R, Gorge G, Ge J, Rupprecht HJ, Meyer J. *Extent of atherosclerosis and remodeling of the left main coronary artery determined by intravascular ultrasound. Am J Cardiol 1994;73:666-71.*
4) Hermiller JB, Tenaglia AN, Kisslo KB, Phillios HR, Bashore TM, Stack RS, *et al. In vivo validaton of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. Am J Cardiol 1993;71:665-8.*
5) Pasterkamp G, Wensing PJW, Post MJ, Hillen B, Mali WP-TM, Borst C. *Paradoxical arterial wall shrinkage may contribute to luminal narrowing of human atherosclerotic femoral arteries. Circulation 1995;91:1444-9.*
6) Smits PC, Bos L, Quarles van Ufford MA, Eefting FD, Pasterkamp G, Borst C. *Shrinkage of human coronary arteries is an important determination of de novo atherosclerotic luminal stenosis: An in vivo intravascular ultrasound study. Heart 1998;79:143-7.*
7) Pasterkamp G, Borst C, Post MJ, Mali WPTM, Wensing PJW, Gussenhoven EJ, *et al. Atherosclerotic arterial remodeling in the superficial femoral artery: Individual variation in local compensatory enlargement response. Circulation 1996;93:1818-25.*
8) Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. *Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenosis. An intravascular ultrasound study. Circulation 1997;95:1791-8.*
9) Berglund H, Luo H, Nishioka T, Fishbein mC, Eigleer NL, Tabak SW, *et al. Highly localized arterial remodeling in patients with coronary atherosclerosis: An intravascular ultrasound study. Circulation 1997;96:1470-6.*
10) Nakamura M, Nishikawa H, Mukai S, Setsuda M, Tamada H, Suzuki H, *et al. Comparison of coronary remodeling in the culprit lesion in the acute coronary syndrome and stable angina pectoris (abstract). J Am Coll Cardiol 1999;33(suppl A):18A.*
11) Lee NH, Jang YS, Kim DS, Choi DH, Hong BK, Kim HS, et al. *Coronary arterial remodeling in atherosclerotic disease: An intravascular ultrasound study in vivo. Korean Circulation J 1998;28:1047-58.*
12) Kawagoe T, Sato H, Ishihara M, Noma K, Nishioka K. *Significance of vascular remodeling at the culprit lesion of acute myocardial infarction: An intravascular ultrasound study (abstract). Circulation 1998;98:I-368.*
13) Di Mario C, Gorge G, Peters R, Kearney P, Pinto F, Hausmann, *et al. Clinical application and imaging interpretation in intracoronary ultrasound. Study group on intracoronary imaging of the working group of coronary circulation and of the subgroup on intravascular ultrasound of the working group of echocardiography of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1998;19:207-29.*
14) Bond MG, Adams MR, Bullock BC. *Complicating factors in evaluating coronary artery atherosclerosis. Artery 1981;9:21-9.*
15) Armstrong ML, Heistad DD, Marcus ML, Megau MB,

Piegors DJ. *Structral and hemodynamic responses of peripheral arteries of macaque monkeys to atherogenic diet. Arteriosclerosis 1985;5:336-46.*
16) Nishioka T, Luo H, Eigler NL, Burglund H, Kim CJ, Siegel RJ. *Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of humen coronary artery stenosis: An in vivo intravascular ultrasound study. J Am Coll Cardiol 1996;27:1571-6.*
17) Pasterkamp G, Borst C, Gussenhoven EJ, Mali WP, Post MJ, The SHK, *et al. Remodeling of the de novo atherosclerotic lesions in femoral arteries: Impact on mechanism of balloon angioplasty. J Am Coll Cardiol 1995; 26:422-8.*
18) Javier SP, Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, *et al. Intravascular ultrasound assessment of the magnitude and mechanism of coronary artery and lumen tapering. Am J Cardiol 1995;75:177-80.*
19) Di Mario C, The SHK, Madretsma S, van Suylen RJ, Wilson RA, Bom N, *et al. Detection and characterization of vascular lesions by intravascular ultrasound: An in vivo study correlated with histology. J Am Soc Echocardiogr 1992;5:135-46.*
20) Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, *et al. A definition of advance 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. Arterioscler Throm Vasc Biol 1995; 15:1512-31.*
21) Lafont A, Guzman LA, Whitlow PL, Goormastic M, Conhill JF, Chisolm GM. *Restenosis after experimental angioplasty: Intimal medial and adventitial changes associated with constrictive remodeling. Cir Res 1995;75: 996-1002.*
22) Geng YJ, Libby P. *Evidence for appoptosis in human atheroma: Colocalization with interleukin-1 beta converting enzyme (abstract). FASEB J 1995;9:A855.*
23) Gnasso A, Irace C, Carallo C, De Franceschi MS, Motti C, Mattioli PL, *et al. In vivo association between low wall shear stress and plaque in subjects with asymmetrical carotid atherosclerosis. Stroke 1997;28:993-8.*
24) Tahk SJ, Kim W, Shen JS, Shin JH, Kim HS, Choi BW. *Regional differences of coronary blood flow dynamics in angiographically normal coronary artery. Korean Circulation J 1996;26:968-77.*
25) Offili EO, Labovitz AJ, Kern MJ. *Coronary flow dynamics in normal and diseased artery. Am J Cardiol 1993; 71:3D-9D.*
26) Lamontagne D, Pohl U, Busse R. *Mechanical deformation of vessel wall and shear stress determine the basal release of endothelium-derived relaxing factor in the intact rabbit coronary vascular bed. Cir Res 1992;70: 123-30.*
27) Hodgson J, Reddy KG, Suneja R, Nair NR, Lesnefssky EJ, Sheehan HM. *Intracoronary ultrasound imaging: Correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1993; 21:33-44.*
28) de Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J, Escaned J, Di Mario C, de Jaegere PPT, *et al. Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina: A study with intracoronary angioscopy and ultrasound. Circulation 1995;92:1408-13.*
29) Choi DH, Kim MH, Cha KS, Kim HK, Kim YD, Kim JS. *Plaque morphology in acute coronary syndrome: An intravascular ultrasound study. J Kor Soc Echo 1998;6: 76-81.*
30) Pasterkamp G, Schonereld AH, Wal van der AC, Haudenshild CC, Clarijs RJG, Becker AE, *et al. Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histologic makers for plaque vulnerability: The remodeling paradox. J Am Coll Cardiol 1998;32:655-62.*
31) Fishbein MC, Siegel RJ. *How big are atherosclerotic plaques that rupture? Circulation 1996;94:2662-6.*
32) Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D. *Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1988;12:56-62.*
33) Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, *et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease. Circulation 1988;78:1157-66.*
34) Mann JM, Davies MJ. *Assessment of the severity of coronary artery disease at postmortem examination. Are the measurements clinically valid? Br Heart J 1995; 74: 528-30.*
35) Davies MJ, Bland JM, Hangartner JR, Angelini A, Thomas AC. *Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischemic death. Eur Heart J 1989;10:203-8.*