

흡연자에서 관상동맥 내피세포 의존성 심근 혈류 예비능: H₂¹⁵O PET 찬물자극 검사에 의한 평가

서울대학교 의과대학 핵의학교실¹, 가천의과대학 길병원 핵의학과

황경훈, 이동수¹, 이병일¹, 이재성¹, 이호영¹, 정준기¹, 이명철¹

Evaluation of Endothelium-dependent Myocardial Perfusion Reserve in Healthy Smokers; Cold Pressor Test using H₂¹⁵O PET

Kyung-Hoon Hwang, Dong Soo Lee¹, Byeong-Il Lee¹, Jae Sung Lee¹, Ho-Young Lee¹,
June-Key Chung¹, Myung Chul Lee¹

Department of Nuclear Medicine¹, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea and

Department of Nuclear Medicine, Gachon Medical School, Incheon, Korea

Abstract

Purpose: Much evidence suggests long-term cigarette smoking alters coronary vascular endothelial response. In this study, we applied nonnegative matrix factorization (NMF), an unsupervised learning algorithm, to CO-less H₂¹⁵O-PET to investigate coronary endothelial dysfunction caused by smoking noninvasively. **Materials and methods:** This study enrolled eighteen young male volunteers consisting of 9 smokers (23.8±1.1 yr; 6.6±2.5 pack-years) and 9 nonsmokers (23.8±2.9 yr). They do not have any cardiovascular risk factor or disease history. Myocardial H₂¹⁵O-PET was performed at rest, during cold (5°C) pressor stimulation and during adenosine infusion. Left ventricular blood pool and myocardium were segmented on dynamic PET data by NMF method. Myocardial blood flow (MBF) was calculated from input and tissue functions by a single compartmental model with correction of partial volume and spillover effects. **Results:** There were no significant difference in resting MBF between the two groups (Smokers: 1.43±0.41 ml/g/min and non-smokers: 1.37±0.41 ml/g/min; p = NS). during cold pressor stimulation, MBF in smokers was significantly lower than that in non-smokers (1.25±0.34 ml/g/min vs 1.59±0.29 ml/g/min ; p=0.019). The difference in the ratio of cold pressor MBF to resting MBF between the two groups was also significant (p=0.024; 90±24% in smokers and 122±28% in non-smokers.). During adenosine infusion, however, hyperemic MBF did not differ significantly between smokers and non-smokers (5.81±1.99 ml/g/min vs 5.11±1.31 ml/g/min ; p=NS). **Conclusion:** In smokers, MBF during cold pressor stimulation was significantly lower compared with nonsmokers, reflecting smoking-induced endothelial dysfunction. However, there was no significant difference in MBF during adenosine-induced hyperemia between the two groups.

Key Words: Cigarette smoking, H₂¹⁵O-PET, Cold pressor test, Endothelial dysfunction, Nonnegative matrix factorization

Received December. 11, 2003; accepted January. 24, 2004

Corresponding Author: Dong Soo Lee, M.D., Ph.D.

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine Jongno-gu Yungun-dong 28, Seoul, 110-744, Korea

Tel: 02-760-2501 Fax: 02-745-7690 E-mail: dsl@plaza.snu.ac.kr

※ 본 연구를 수행하는데 헌신적인 도움을 주신 서울대학교 병원 핵의학과 PET 센터의 이홍재, 정규일, 홍성탁, 조용현, 박대호, 강건호 선생님께 깊은 감사를 드립니다.

서 론

심근의 혈류 공급에 중요한 관상동맥의 혈관긴장도는 관상동맥의 내피세포에서 분비되는 각종 혈관수축물질 및 이완물질에 의하여 조절되는데¹⁾, 관상동맥질환의 여러 위험요소들이 이러한 관상동맥 내피세포에 의한 혈관확장기능의 장애와 관련이 있다.²⁻⁶⁾ 이러한 관상동맥 내피세포의 혈관확장기능을 평가하기 위하여 관상동맥내 아세틸콜린을 주사하거나 손이나 발을 찬물에 담그는 찬물자극(cold pressor) 후 관상동맥혈류를 측정하는 방법이 사용되고 있는데,⁷⁻⁹⁾ 혈류측정을 위해 대부분 정량적 관상동맥 조영술이나 관상동맥 도플러 등의 침습적인 방법이 사용된다. 근래에 양전자단층촬영(positron emission tomography; PET)과 같은 비침습적인 방법으로 심장질환 환자나 관상동맥질환의 고위험군에서 찬물자극 후 관상동맥혈류를 측정하여 관상동맥 내피세포에 의한 혈관확장 기능의 장애를 평가하는 시도가 있다.¹⁰⁻¹⁴⁾

동물실험에서는 $H_2^{15}O$ PET에 요소분석(factor analysis) 과 독립성분분석 (independent component analysis; ICA)을 적용하여 파라미터 영상을 획득하여 얻은 심근 혈류가 유효하였다. 그러나, 사람을 대상으로 $H_2^{15}O$ PET을 적용하는 것은 동물에서와는 달리 심근영역을 분리하기가 힘들어, 입력함수를 추출하기 위해 $C^{15}O$ PET을 하거나 아예 $^{13}NH_3$ PET을 이용하고 있다. $H_2^{15}O$ PET은 심근혈류를 측정하는데 $^{13}NH_3$ PET 보다 유리하다는 것이 이미 잘 알려진 사실이므로 $H_2^{15}O$ PET을 이용하여 데이터를 처리 및 분석하는 방법을 개발할 필요가 있다. 최근 제안된 NMF (non-negative matrix factorization) 방법¹⁵⁻¹⁷⁾은 독립성분분석처럼 요소분석의 한계를 이론적으로 극복하며 동시에 독립성분분석과는 달리 간단한 학습방법을 사용한다. 학습 중 비용함수(cost function)로 요소분석에서 사용하는 정규 분포 대신 포아송 분포를 노이즈 모델로 사용하고 있어 PET 영상의 분석에 적합하다.

한편 흡연은 잘 알려진 관상동맥질환의 위험요

소로서 관상동맥 내피세포에 의한 혈관확장 기능에 지장을 초래하며,¹⁸⁻²¹⁾ 흡연자에서 찬물자극 PET 검사를 이용한 실험으로 내피세포 의존성 관상동맥확장 기능의 감소가 보고되었다.^{11,12,22)} 그러나, 이제까지의 연구는 흡연력 9년 이상의 비교적 장기간의 흡연에 폭로된 피험자를 대상으로하여 이루어져왔고, 짧은 기간의 젊은 흡연자에서도 관상동맥 내피세포의 기능장애가 발생하는지에 대한 연구는 없는 실정이다. 따라서, 이 연구에서는 6년 내외의 흡연력을 가진 젊은 흡연자군 및 비흡연자군을 대상으로 $H_2^{15}O$ PET을 이용하여 안정상태 및 찬물자극 후, 그리고 아데노신 주사 후의 심근혈류를 측정 및 비교함으로써 비교적 단기간의 흡연에 의해서도 관상동맥 내피세포의 기능장애가 발생하는 지를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

실험대상은 관상동맥질환에 이환되어 있지 않으면서 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 동맥경화증 및 관상동맥질환의 가족력 등의 관상동맥질환에 대한 위험인자가 없고 어떠한 약물도 복용하고 있지 않은 젊은 남성 비흡연자 9명 (평균연령 23.8±1.1세) 및 비흡연자군과 동일한 조건이면서 5년 이상 하루에 최소한 10개피 이상 담배를 피운 (평균 흡연력 6.6±2.5년) 젊은 남성 흡연자 9명 (평균연령 23.8±2.9세)을 대상으로 하였다. 흡연자군 및 비흡연자군의 인구학적인 특성은 표 1과 같다(Table 1). 모든 피험자는 검사 전 24시간동안 카페인 함유되어 있는 음식물이나 음료 및 술을 복용하지 않도록 하였고, 흡연자군의 경우에는 검사전 최소한 4시간동안 담배를 피우지 않도록 하였다. 연구의 목적과 과정에 대하여 모든 피험자에게 설명한 후 동의를 받았으며, 연구는 병원 임상연구 윤리위원회의 승인을 받은 후 진행되었다.

2. 방법

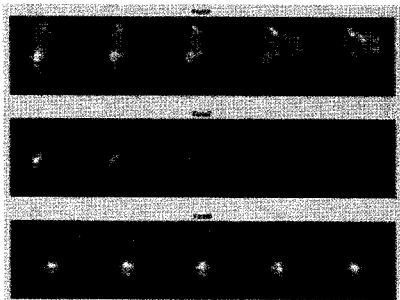
1) PET 데이터 획득

먼저 흡연자군 및 비흡연자군 모두 기저상태에

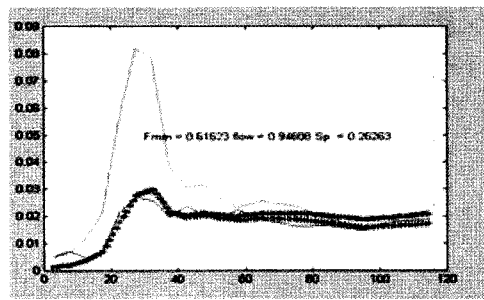
Table 1. Demographics of Study Populations

	Smokers	Non-smokers	p Value
Number	9	9	NS
Age(Years)	23.8±1.1	23.8±2.9	NS
Height(cm)	176.0±5.9	174.2±2.9	NS
Weight(kg)	72.0±5.9	174.2±7.7	NS
Body mass index(kg/m ²)	72.7±7.6	72.3±11.3	NS
Body mass index(kg/m ²)	23.4±1.8	23.8±2.9	
Smoking history(Pack years)	6.6±2.5		

NS: statistically not significant



1A



1B

Fig. 1. Factor images(1A), Input and tissue functions(1B) were obtained using NMF.

서 H₂¹⁵O를 정맥으로 주입받고 ECAT EXACT 47 (Siemens-CTI, Knoxville, USA) PET 스캐너(BGO 결정, 공간 분해능=6.1mm, 축방향 분해능=4.3mm, 예민도=214 kcps / μCi / ml)로 4분간 동적데이터를 획득하였고 이어서 피험자의 오른손을 얼음물(5℃)에 1분간 담근 후 H₂¹⁵O를 정맥으로 주사하고 1분간 더 얼음물에 오른손을 담그면서 역시 PET 스캐너로 데이터를 얻었다.

찬물자극에 의한 관상동맥 혈류변화에 대한 대조검사로 혈관 평활근에 주로 작용하여 관상동맥을 확장하는 아데노신을 주사한 후 심근혈류를 측정하는 방법을 이용하였다. 찬물자극으로 데이터를 획득한 후에 아데노신(0.14 mg/kg/min)을 7분간 정맥주사하였는데, 3분째에 H₂¹⁵O를 정맥주사한 후 PET 스캐너로 역시 동적데이터를 획득하였

다. 심장의 동적데이터는 PET 스캐너로 총 24 프레임을 얻었으며, 영상의 크기는 128 x 128 매트릭스였다. 동적데이터는 5 초간 12 프레임, 10 초간 9 프레임, 30 초간 3 프레임으로 H₂¹⁵O를 주사하면서부터 총 4분 동안 영상을 얻는 프로토콜로 획득하였다.

실험시간동안 모든 피험자의 심박수, 혈압 및 심전도가 자동 맥박-혈압측정기 및 포터블심전도기에 의하여 모니터링되었다.

2) PET 데이터 처리

획득한 심장의 동적데이터는 심장부분의 추출을 위해 39개 단면영상에서 중앙부의 20개 단면을 선택하였으며, 120초 정도의 20 프레임을 대상으로 데이터를 구성하였다. 심근영역의 관심영역은 80 x 80 크기의 마스크를 영상 화소값의 70%

이상이 되는 부분이 포함되도록 하여 추출하였다. 인접한 두 단면 영상을 겹치게하여 NMF (non-negative matrix factorization) 방법¹⁵⁻¹⁷⁾으로 세 가지 주요한 요소인 좌심실의 시간-방사능 곡선, 높은 혈류를 갖는 심근의 시간-방사능 곡선 그리고 우심실의 시간-방사능 곡선을 분리하였다(Fig. 1). 이 때 좌심실에 해당하는 부분에 관심영역을 그려 입력 함수로 사용하고, 좌심근에 해당하는 부분을 관심영역으로 그려 곡선정합(curve fitting)의 방법으로 조직함수(출력함수)를 얻었다.

3) NMF 분석

동적 영상데이터인 128 x 128 영상으로부터 마스크로 선택이 된 80 x 80 크기의 영상데이터로부터 6400개(=n)의 픽셀과 24 프레임(=m)의 시간 데이터를 재구성하여 n x m 크기의 데이터 V를 만든 후, 데이터 V를 다시 n x r 매트릭스 W와 r x m 매트릭스 H로 인수분해하였다. 이러한 NMF 인수분해는 V와 WH 사이의 거리를 측정하는 비용함수의 최소화를 통해 최적화하였다. 매트릭스 $V_{i\mu}$ 는 (WH) $_{i\mu}$ 와 포아송 노이즈의 곱의 합인데, W ($\mu = 1, 2, \dots, r$)의 μ 번째 행은 μ 번째 기저 영상을 나타내고 H의 μ 번째 열은 기저 영상의 시간-방사능 곡선과 일치하게 된다. 본 연구에서는 V와 WH 사이의 유클리디언 거리를 이용하지 않고 non-negativity 제약 조건으로 최소화된 V와 WH 사이의 차이를 개선시키는 방법을 사용하였다(16).

4) 심근혈류량 산출

NMF방법으로 분리한 좌심실 및 좌심근의 정적 영상에 관심영역을 그려서 얻어진 시간-방사능 곡선으로부터 H₂¹⁵O의 단일구획모델로부터 유추한 공식을 이용하여 심근혈류를 산출하였다.

- $C_T(t) = \alpha \times f \times C_a(t) \otimes e^{-\lambda t} + V_a \times C_a(t)$
- C_T(t): 조직내 H₂¹⁵O의 농도 (μCi/g)
 - C_a(t): 동맥내 H₂¹⁵O의 농도 (μCi/ml)
 - f: 심근조직당 혈류량 (ml/min/g)
 - α: recovery coefficient
 - p: 조직/혈액의 부분계수(ml/g)

• V_a: arterial blood volume fraction (ml/ml)

계산된 단위 질량당 절대 심근혈류량(ml/g/min)은 각각의 심박수-혈압곱(Rate-pressure product; RPP)에 대하여 표준화하였다[표준화된 심근혈류량 = (심근혈류량×10,000)/(분당맥박수평균수×축기혈압)]. 검사의 재현성을 알아보기 위하여 모두 18명의 피험자에서 3회 측정된 54개의 영상에서 각각 3번씩 심근혈류를 측정하여 변이계수를 계산하고 이 변이계수의 제곱평균제곱근을 구하여 재현성을 측정하였다. 재현성 변이계수는 9.8%이었다.

5) 통계처리

흡연자군과 비흡연자군의 인구학적인 특성은 unpaired t-test를 이용하여 통계적인 차이를 알아보았다. 흡연자군과 비흡연자군에서 기저상태, 찬물자극후 및 아테노신 주사중에 PET으로 얻어진 단위 질량당 절대 심근혈류량(ml/g/min)을 각각의 심박수-혈압곱(Rate-pressure product; RPP)에 대하여 표준화하고 이렇게 표준화된 절대 심근혈류량을 Wilcoxon signed-rank sum test를 이용한 통계처리에 의하여 두 군간의 심근혈류량에 있어서의 차이를 검증하였고, 0.05 미만의 p값을 보일 경우 통계적으로 유의한 차이로 간주하였다.

결 과

1. 심박수-혈압 곱

실험시 비흡연자 및 흡연자에서의 심박수-혈압 곱은 안정시 및 찬물자극시, 그리고 아테노신 투여시에 차이를 보이지 않았다(Table 2).

2. 심근혈류

피험자 18명에서의 기저 심근혈류는 1.40±0.40 ml/min/g이었는데, 비흡연자군에서는 1.37±0.41 ml/min/g이었고, 흡연자군에서는 1.43±0.41 ml/min/g 이어서 흡연자군의 기저 심근혈류가 비흡연자군보다 약간 높았지만 통계적으로는 유의하지 않았다. 찬물자극 후의 심근혈류는 비흡연자군에서는 1.59±0.29 ml/min/g, 흡연자군에서는 1.25±0.34

Table 2. RPP (rate-pressure product) and MBF (myocardial blood flow) at rest, during CPT and during adenosine-induced hyperemia in the smokers and the non-smokers (MBF: corrected by RPP)

Variables	Smokers	Non-smokers	P
RPP(bpm × mmHg)			
Rest	7935 ± 1390	7341 ± 985	NS
CPT	9977 ± 2002	8455 ± 1568	NS
Adenosine	9022 ± 1567	9126 ± 2121	NS
MBF(ml/g/min)			
Rest	1.43 ± 0.41	1.37 ± 0.41	NS
CPT	1.25 ± 0.34	1.59 ± 0.29	0.019
Adenosine	5.81 ± 1.99	5.11 ± 1.31	NS
MBF ratio to MBF at rest(%)			
CPT	90.3 ± 23.5	122.1 ± 28.2	0.024
Adenosine	417.6 ± 121.0	394.1 ± 140.9	NS

NS = statistically not significant

MBF ratio to MBF at rest (%) = MBF at stress 100 / MBF at rest

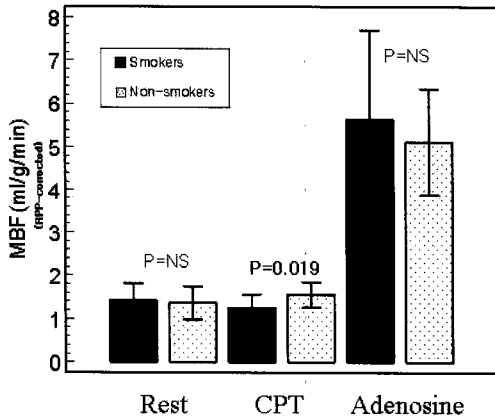


Fig. 2. Comparison of global MBF between smokers (left black columns) and non-smokers (right columns) at rest, during cold pressor stimulation and during adenosine infusion.

ml/min/g)에서 비흡연자군의 심근혈류가 흡연자군보다 높았고, 두 군의 심근혈류의 차이는 유의하였다(p=0.019; Fig. 2). 내피세포에 의하여 매개된 심근혈류와 기저 심근혈류의 비, 즉 심근혈류 예비능의 비는, 비흡연자는 122 ± 28%로 증가된 반면에 흡연자군은 90 ± 24%로 변화가 없거나 오히려 감소하였고(Fig. 3), 통계적으로도 유의한 차

이를 보였다(p=0.024). 반면에 아데노신 주입시의 심근혈류는 비흡연자군 및 흡연자군에서 각각 5.11 ± 1.31 ml/min/g (394.1%)와 5.81 ± 1.99 ml/min/g (417.6%)로 비슷하였고 통계적으로도 차이가 유의하지 않았다.

3. 흡연력과 상관관계

피험자의 흡연력과 찬물자극에 의하여 유발된 심근혈류 예비능의 감소 사이에는 유의한 상관관계가 성립하지 않았다.

고 찰

찬물자극 검사는 비침습적으로 관상동맥 내피세포의 기능을 평가하기 위하여 사용되는 확립되어 있는 방법으로, 이를 이용하여 심근혈류에 대한 수많은 연구가 이루어지고 있다. 정상적인 관상동맥에서는 찬물자극시 혈관수축기능을 가진 관상동맥 평활근의 α₁-수용체가 주로 자극되지만, 동시에 내피세포의 α₂-수용체를 매개하여 분비되는 NO(nitric oxide)가 평활근을 이완하여 길항작용을 하여 결과적으로는 관상동맥이 확장된다. 따라서 관상동맥 혈류, 즉 심근혈류는 증가한

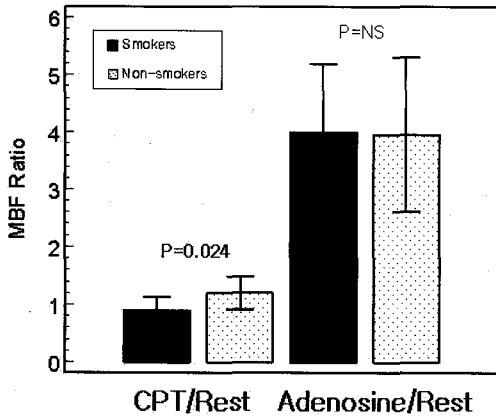


Fig. 3. Ratio of MBF to resting MBF during cold pressor stimulation and during adenosine infusion (that is, myocardial flow reserve) in smokers (left black columns) and non-smokers (right columns).

다. 그러나 내피세포의 기능이 저하되어 있는 관상동맥에서는 내피세포의 NO분비에 의한 길항작용이 저해되어 찬물자극에 대해 관상동맥이 확장 반응을 보이지 않거나 오히려 수축하여 심근혈류가 변함이 없거나 감소한다. 관상동맥 내피세포의 기능저하와 관계되어 있는 것으로 알려진 대표적인 위험인자로 흡연, 고혈압, 고콜레스테롤 혈증, 비만 및 당뇨 등이 있는데, 이 실험에서는 이 중 흡연에 의한 내피세포의 기능저하를 H₂¹⁵O PET을 이용하여 평가하였다. PET을 이용하여 심근혈류를 측정하는 방법으로는 ¹³NH₃를 이용하는 방법과 H₂¹⁵O를 이용하는 방법이 주로 이용되는데, ¹³NH₃는 혈류의 증가를 직선적으로 반영하지 않고, 일부는 세포 내에서 대사되므로 자유확산물질이면서 대사되지 않는 H₂¹⁵O가 심근혈류량 측정에 이상적인 동위원소이다.

이 연구에서 흡연자군 및 비흡연자군 사이에 안정시의 심근혈류는 유의한 차이를 보이지 않았지만, 찬물자극 후에 측정된 심근혈류가 흡연자군에서 비흡연자군에 비하여 유의하게 낮았으나 (p=0.019), 아데노신 주입시의 심근혈류에 있어서는 두 군 간에 유의한 차이가 관찰되지 않아, 흡연에 의한 심근혈류 예비능의 감소가 내피세포

의존성 심근혈류 예비능에만 선택적으로 발생하였다. 이는 기존의 연구결과 등과 일치한다. 현재까지 흡연에 의한 내피세포의 기능저하에서 비롯되는 관상동맥 혈류 예비능의 저하를 PET을 이용하여 측정된 논문들은 여러 편이 있으나,^{11,12,22)} 대부분 ¹³NH₃를 이용한 실험이고, 이 실험과 같이 젊은 흡연자에 있어서의 내피세포의 기능저하를 H₂¹⁵O를 이용하여 측정된 논문은 Iwado 등²²⁾에 의한 것이 유일하다. 이 실험에서 H₂¹⁵O PET으로 내피세포 기능저하를 찾았는데 흡연력이 9.4±4.9 갑-년(pack-year)으로 우리 실험의 피험자 흡연력 (6.6±2.5 갑-년)은 이보다 짧아 흡연기간이 짧아도 관상동맥 내피세포의 기능이 저하됨을 보여주고 있다.

한편 이 연구에서 측정된 비흡연자의 기저 심근혈류의 평균값은 1.37±0.41 ml/min/g으로 외국 의 실험^{10-13,22)}에서 보고한 기저 심근혈류(0.6-1.2 ml/min/g)보다 약간 높았다. 이는 초기 프레임에서 불응시간에 의한 계수 손실이 있고 프레임당 시간이 충분히 짧지 못하여(5초) 좌심실 입력함수가 과소평가되었기 때문이라 생각한다. 불응시간 손실을 줄이기 위하여 정맥주사를 느리게 하여 보았으나 좌심실과 심근의 시간-방사능 곡선의 형태가 유사해져서 NMF 방법으로는 심근/심실 분할을 실패하는 경우가 있었다. ECAT PET 스캐너의 한계로 더 이상 동적 프레임의 스캔 시간을 줄이는 것이 어려움을 고려할 때 대안이 없었다. 그러나 비흡연자에서 안정시 혈류와 비교한 찬물자극 검사 후의 혈류 증가율을 보는데는 문제가 없다고 본다. 비흡연자에서 찬물자극검사 후 혈류 증가율은 22±28%로 이전의 연구들에서 관찰된 18±17%¹¹⁾ 및 36±25%¹²⁾와 매우 비슷하다. 최소한 우리 방법으로 심근혈류의 비를 평가하는 데는 문제가 없다고 생각한다. 또한, 흡연자의 흡연력(갑-년)과 내피세포의존성 심근혈류 예비능과의 상관분석에서 흡연력과 내피세포의 기능감소 간에는 유의한 상관관계를 얻을 수 없었는데, 이는 흡연력 측정의 정확성의 문제일 가능성도 있지만 개인 간의 흡연에 의한 내피세포 기능 장애의 감수성의 차이 및 내피세포의 기능에 영향을 미치

는 다른 요소들(운동, 영양, 유전적인 요소)의 차
이에서 기인할 가능성도 크다.

흡연자의 혈액에 노출시킨 관상동맥 내피세포
의 NO synthase의 활성도가 감소되고,²³⁾ 흡연에
의한 내피세포 기능저하가 흡연에 의해 혈액내로
흡수되는 물질에 의하여 NO synthase 활성도가 감
소되어 발생한다는 최근 보고가 있었다.

임상적으로 관상동맥 내피세포에 의한 혈관확
장 기능이 갖는 의미는 허혈성 심장사건에 대한
높은 예후 예측능력 및 위험인자의 조절을 통한
허혈성 심장질환에 대한 예방일 것이다. 최근 들
어 허혈성 심장질환 환자에서 관상동맥 내피세포
의 기능저하와 향후 심장사건의 예후와의 높은
관련성에 대한 연구결과들²⁴⁻²⁷⁾이 발표되어 내피세
포 기능의 중요성이 부각되었다. 운동이나
L-arginine의 투여, 또는 각종 항산화제의 투여에
의한 관상동맥 내피세포기능의 회복에 관한 연구
들²⁸⁻³²⁾에서 허혈성 심장질환의 예방을 위한 방법
을 모색하고 있다. 따라서 관상동맥 내피세포의
기능을 비침습적으로 정확히 측정하는 것이 중요
한데, 임상적으로 가장 많이 이용되는 상완동맥에
대한 도플러 초음파 검사는 관상동맥의 내피세포
기능을 반영하기는 하지만 심장의 관상동맥에 대
한 직접적인 검사가 아니다. 따라서 이 연구에서
처럼 H₂¹⁵O PET을 이용한 비침습적인 관상동맥
내피세포 기능의 직접 검사가 갖는 의미는 크다.
향후의 연구도 PET을 이용하여 측정한 관상동맥
내피세포의 기능저하와 심장사건의 예후와의 관
련성이나 각종 관상동맥 심질환의 예방요법에 의
한 내피세포기능의 회복을 측정하는 방향으로 나
아가야 할 것이다.

요 약

목적: 젊은 흡연자 및 비흡연자에서 찬물자극 후
심근혈류 예비능을 H₂¹⁵O PET을 이용하여 측정하
후 비교함으로써 흡연에 의한 관상동맥 내피세포
의 기능저하를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법: 젊은 흡연자 9명(23.8±1.1 세; 6.6
±2.5 pack-years) 및 비흡연자 9명(23.8±2.9 세)에

대하여 안정상태 및 찬물자극 후, 그리고 아테노
신 주입 중에 H₂¹⁵O를 순간주사하고 동적 PET영
상을 획득한 뒤, NMF 방법으로 입력 방사능곡선
및 조직 방사능곡선을 처리하여 심근혈류량을 산
출하였다. **결과:** 흡연자군 및 비흡연자군 사이에
심박수혈압급 및 안정시 혈류량에는 유의한 차이
가 없었다. 그러나, 찬물자극 자극 후에는 심근혈
류가 흡연자군에서 비흡연자군에 비하여 유의하
게 낮았으며(흡연자군 심근혈류 = 1.25±0.34
ml/g/min, 비흡연자군 심근혈류=1.59±0.29 ml/g/min
;p=0.019), 특히 안정시 심근혈류에 대한 찬물자극
후의 심근혈류의 비(내피세포 기능에 의한 심근혈
류의 예비능)도 흡연자에서 유의하게 낮았다(흡연
자군 = 90±24%, 비흡연자군 = 122±28% ;
p=0.024). 한편, 아테노신 주입시의 심근혈류는 두
군 간에 유의한 차이가 관찰되지 않았다(흡연자군
심근혈류 = 5.81±1.99 ml/g/min, 비흡연자군 심근
혈류 = 5.11±1.31 ml/g/min ; p=NS). **결론:** 젊은 흡
연자에서 찬물자극 후에 H₂¹⁵O PET을 이용하여
측정하여 산출한 심근혈류의 예비능이 젊은 비흡
연자에 비하여 감소되어 있어서 흡연에 의한 관
상동맥 내피세포의 기능장애를 확인할 수 있었다.

참고문헌

- 1) Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992;86(suppl 3):III-12-III-19.
- 2) Egashira K, Inou T, Yamada A, Hirooka Y, Marouka Y, Takeshita A. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993;91:31-7.
- 3) Vita JA, Traesure CB, Nable EG, Mclenachan JM, Fish RD, Yeung AC, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990;81:491-7.
- 4) Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for

- atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:833-43.
- 5) Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, et al. Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans. *Circulation* 1993;88:77-81.
 - 6) Treasure CB, Klein L, Vita JA, Manoukian SV, Renwick GH, Selwyn AP, et al. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation* 1993;87:86-93.
 - 7) Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1988;77:43-52.
 - 8) Zeiher A, Drexler H, Wollschlaeger H, Saubier B, Just H. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1181-90.
 - 9) Zeiher A, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991;84:1984-92.
 - 10) Meeder JG, Peels HO, Blanksma PK, Tan ES, Pruijm J, van der Wall EE, et al. Comparison between positron emission tomography myocardial perfusion imaging and intracoronary Doppler flow velocity measurements at rest and during cold pressor testing in angiographically normal coronary arteries in patients with one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;78:526-31.
 - 11) Meeder JG, Blanksma PK, van der Wall EE, Anthonio RL, Willemsen ATM, Pruijm J, et al. Long term cigarette smoking is associated with increased myocardial perfusion heterogeneity assessed by positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1442-7.
 - 12) Campisi R, Czernin J, Schoder H, Sayer JW, Marengo FD, Phelps ME, et al. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity. *Circulation* 1998;98:119-25.
 - 13) Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Landa ME, Kazmers A, Groehn H, Muzik O, et al. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999;100:813-9.
 - 14) Drzezga AE, Blasini R, Ziegler SI, Bengel FM, Picker W, Schwaiger M. Coronary microvascular reactivity to sympathetic stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2000;41:837-44.
 - 15) Paatero P, Tapper U. Least squares formulation of robust non-negative factor analysis. *Chemometr Intell Lab* 1997;37:23-35.
 - 16) Lee DD, Seung HS. Learning the parts of objects by non-negative matrix factorization. *Nature* 1999;401:788-91.
 - 17) Lee JS, Lee DD, Choi S, Park KS, Lee DS. Non-negative matrix factorization of dynamic images in nuclear medicine. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* 2001:2027-30.
 - 18) Nitenberg A, Antony I, Foulst JM. Acetylcholine-induced coronary vasoconstriction in young, heavy smokers with normal coronary arteriographic findings. *Am J Med* 1993;95:71-7.
 - 19) Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995;92:1094-1100.
 - 20) Jorge PA, Ozaki MR, Almeida EA. Endothelial dysfunction in coronary vessels and thoracic aorta of rats exposed to cigarette smoke. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:410-3.
 - 21) Pepine CJ, Schlaifer JD, Mancini GB, Pitt B, O'Neill BJ, Haber HE. Influence of smoking status on progression of endothelial dysfunction. TREND Investigators. Trial on Reversing Endothelial Dysfunction. *Clin Cardiol* 1998;21:331-4.
 - 22) Iwado Y, Yoshinaga K, Furuyama H, Ito Y, Noriyasu K, Katoh C, et al. Decreased

- endothelium-dependent coronary vasomotion in healthy young smokers. *Eur J Nucl Med* 2002;29:984-90.
- 23) Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, DeVoe MC, Eales-Reynolds LJ. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003;107:2342-7.
- 24) Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
- 25) Halcox JPI, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653-8.
- 26) Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002;105:1567-72.
- 27) Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol* 2003;91:19H-24H.
- 28) Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454-60.
- 29) Campisi R, Czernin J, Schoder H, Sayre JW, Schelbert HR. L-Arginine normalizes coronary vasomotion in long-term smokers. *Circulation* 1999;99:491-7.
- 30) Lerman A, Burnett JC Jr, Higano ST, Mckinley LJ, Holmes DR Jr. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998;97:2123-8.
- 31) Ting HH, Timimi FK, Haley EA, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation* 1997;95:2617-22.
- 32) Carr A, Frei B. The role of natural antioxidants in preserving the biological activity of endothelium-derived nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1806-14.
-