

## 흰쥐에서 폐정맥 폐쇄에 의해 유도된 폐동맥고혈압 발생 후의 폐장의 변화

장원채\* · 정인석\* · 조규성\*\* · 오봉석\*

### Changes in the Lung after Pulmonary Hypertension Induced by Obstruction of the Pulmonary Vein in Rats

Won-Chae Jang, M.D.\*, In-Suk Jeong, M.D.\*, Kyu Sung Cho, M.D.\*\*, Bong-Suk Oh, M.D.\*

**Background:** Experimental studies of vascular remodeling in the pulmonary arteries have been performed actively. These models required a persistent vascular insult for intimal injury induced by chronic hypoxia, monocrotaline intoxication or chronic air embolism and characterized medial hypertrophy and neointimal formation by active synthesis of the extracellular matrix protein. The purpose of this study was to determine the pattern of pulmonary vascular remodeling after obstruction of the pulmonary vein. **Material and Method:** Obstruction of the right pulmonary vein with a metal clip was performed in Sprague-Dawley rats ( $352 \pm 18$  g,  $n=10$ ) to cause pulmonary vascular disease. Fifteen days later, experimental studies were done and finally the both lungs and hearts were extirpated for experimental measurement. Pulmonary arterial pressure, weight ratio of right ventricle (RV) to left ventricle (LV) and ventricular septum (S) (RV/LV + S weight ratio), and pulmonary artery morphology (percent wall thickness, %WT) were evaluated and compared with normal control groups. **Result:** Pulmonary hypertension ( $38 \pm 12$  mmHg vs  $13 \pm 4$  mmHg;  $p < 0.05$ ) and right ventricular hypertrophy (right ventricular/left ventricular and septal weight ratio,  $0.52 \pm 0.07$  vs  $0.35 \pm 0.04$ ;  $p < 0.05$ ) with hypertrophy of the muscular layer of the pulmonary arterial wall (percent wall thickness,  $22.4 \pm 6.7\%$  vs  $6.7 \pm 3.4\%$ ;  $p < 0.05$ ) were developed by 15 days after obstruction of the pulmonary vein. **Conclusion:** Obstruction of the pulmonary vein developed elevation of pulmonary blood pressure and medial hypertrophy of the pulmonary artery. These results are a part of the characteristic vascular remodeling. These results demonstrate that obstruction of the pulmonary vein can develop not only high pulmonary blood flow of contralateral lung but also intima injury inducing vascular remodeling.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2006;39:659-667)

**Key words:** 1. Pulmonary veno-occlusive disease  
2. Hypertension, pulmonary  
3. Remodeling  
4. Pulmonary arteries

\*전남대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Chonnam National University Medical School

\*\*전남대학교 의과대학 성형외과학교실

Department of Plastic Surgery, Chonnam National University Medical School

논문접수일 : 2005년 11월 29일, 심사통과일 : 2006년 7월 18일

책임저자 : 오봉석 (501-757) 광주광역시 동구 학동 8번지, 전남대학교병원 흉부외과

(Tel) 062-220-6546, (Fax) 062-227-1636, E-mail: bsoh@chonnam.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

## 서 론

인체에서 발생하는 폐동맥고혈압은 폐동맥내의 평활근 세포에서 털탄력소(tropoelastin)나 풋아교질(procollagen) I형과 같은 세포외 간질단백질의 합성을 촉진함으로써 혈관내막(intima)이나 중막(media)을 두껍게 하는 혈관개조(vascular remodeling)가 발생하는 것으로 알려져 있다. 폐동맥고혈압에 의한 혈관개조는 폐동맥에서 동맥경화증에 의한 혈관개조 시 볼 수 있는 신생내막과 유사한 세포와 세포외간질, 대식세포 등을 동일하게 볼 수 있다[1]. 폐동맥에서 동맥경화증에 의한 혈관개조의 경우는 당뇨병, 흡연 혹은 고지질증과 같은 위험인자와 관련되어 있거나[2], 또는 정상적인 폐동맥압 상태에서도 발생하는 것으로 알려져 있다. 그러나 폐동맥에서 발생하는 혈관개조의 경우는 정상 폐동맥압에서는 거의 발생하지 않고, 폐동맥압이 증가되는 어떤 상황이나 원인에 의한 이차적인 변화로 발생한다는 보고가 있었다[3].

Pyroлизidine계 알카로이드인 monocrotaline 약물 주입법이나 만성 저산소증 그리고 만성 공기색전증 등을 이용하여 폐동맥의 내막손상을 일으켜 폐동맥고혈압을 유발시키는 실험 모델이 폐동맥 개조의 연구에 이용되고 있다 [4,5]. 이러한 실험 모델을 통해 유발되는 폐동맥고혈압은 활발한 세포외 간질에서의 단백질합성이 나타나며 특히 monocrotalin 투여에 의한 폐동맥개조의 경우 폐동맥의 중막과 외막의 경계와 내강(lumen)에서 활발한 털탄력소와 풋아교질의 합성이 일어나 폐동맥의 내막에서는 신생내막의 증식이나 형성이 미약한 것으로 알려져 있다. 이는 사람에서 폐동맥고혈압이 발생하는 경우에 내막증식이 활발히 일어나는 것과는 차이가 있는 것으로 그 원인에 대해서는 아직까지 알려지지 않았다[6].

그러나 이와 같은 여러 가지 실험 모델을 통해 유도되는 폐동맥고혈압에 의한 폐동맥개조의 유발 인자들을 살펴보면 대부분의 경우 폐동맥에 직접적인 손상을 가해 지속적인 폐동맥수축을 유도하여 인위적인 폐동맥고혈압을 지속시키는 것을 알 수 있다. 따라서 이와 같은 연구 방법은 실제로 임상에서 발생하는 폐동맥고혈압의 발생기전과는 거리가 있다. 일반적으로 임상에서 경험할 수 있는 폐동맥고혈압은 승모판막 협착이나 관상동맥질환 등에 의해 심장의 기능이 저하되어 폐혈관내 혈류가 저류되는 심인성 요인이나 폐 자체의 급, 만성 질환 등에 의한 폐혈관의 수축이나 폐쇄가 발생함으로써 폐의 혈액학적 변화 등에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 따라서 본 연구

는 임상적으로 폐혈류량이 증가될 수 있는 여러 가지 상황 중 폐절제술이나 소아 심장병 수술 후 폐정맥 협착이나 폐쇄 등이 발생하였을 때를 가정하여 폐정맥을 폐쇄하는 새로운 폐동맥고혈압의 유발모델을 제안하고 그 유용성을 확인하기 위해 흰쥐를 이용하여 폐정맥폐쇄 후의 폐동맥 및 폐장의 변화에 대해 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

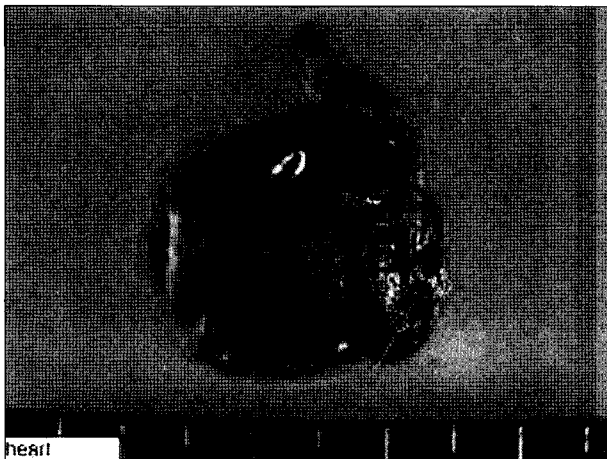
실험 동물로는 300~350 gm 정도의 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley rats) 10마리를 이용하였으며 ketamine (7 mg/kg)을 근육내 주사하여 마취한 후 앙와위 자세에서 사지를 결박하고 14-gauge 카테터(Angiocath)를 이용하여 기관삽입술을 시행한 후 Harvard 인공호흡기(Harvard rodent ventilator, model 683; Harvard Apparatus Company, S Natick, Mass)를 이용하여 1회 호기량 3.0 mL, 분당 호흡수 80회, FiO<sub>2</sub> 40%로 인공호흡을 실시하였다.

실험은 수술용 칼과 가위를 이용하여 정중흉골절개를 시행하였으며 출혈 부위는 전기소작기를 이용하여 지혈시킨 후 면봉을 이용하여 심낭위의 구조물을 박리하였다. 심낭을 종결개한 후 심낭절개부 양측을 silk 봉합사를 이용하여 견인하고 절개한 흉골을 금속견인기를 이용하여 벌리고 심장을 노출시킨 후 심장의 우측 상부폐정맥을 찾아 금속 크립(rega clip)으로 폐쇄하였다.

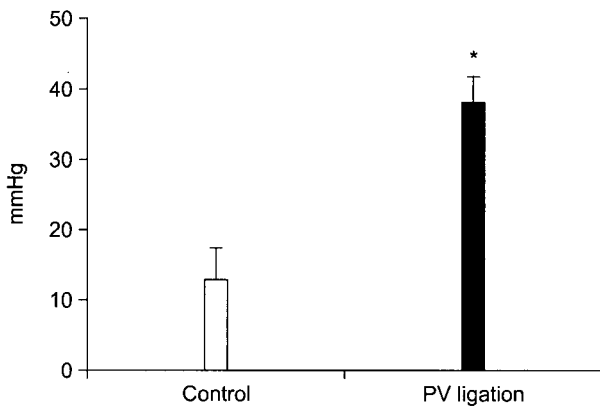
폐정맥을 폐쇄시킨 흰쥐의 심낭을 봉합하고 종격동 내에 18-gauge 카테터를 삽입한 후 Vicryl 2-0 봉합사를 이용하여 흉골을 봉합하였고 silk 1-0 봉합사를 이용하여 피하층 및 피부를 봉합하였다. 종격동 내 삽입한 18-gauge 카테터를 주사기에 연결하여 종격동 내 공기를 완전히 흡입 제거한 후 카테터를 종격동 내에서 제거하였다.

수술 후 흰쥐는 자발호흡이 돌아올 때까지 계속적으로 인공호흡기를 유지하였으며 정상적인 자발호흡 및 운동 기능이 회복된 것을 확인하고 기관삽입관을 제거하였고 그 후 흰쥐에게는 실험실에서 충분한 먹이와 물을 제공하면서 변화를 관찰하였다.

우측 폐정맥을 폐쇄한 흰쥐는 실험 15일째에 처음과 동일한 방법으로 마취한 후 기관삽입술을 시행하고 삽입관을 인공호흡기에 연결한 후 심전도를 달았다. 좌측 목부위를 피부절개하여 좌측 경동맥을 분리한 후 18-gauge 카테터를 삽입하여 압력변환기(MS20; Electromedics, Englewood, Colo)와 데이터 수집기(F-CU8; Datex Engstrom Division, Instrumentarium Corp, Helsinki, Finland) 및 모니터

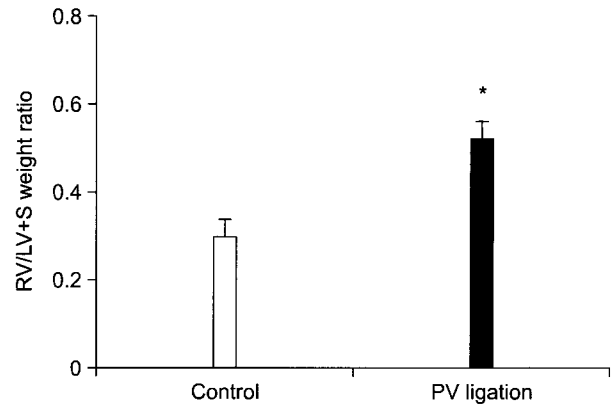


**Fig. 1.** Both lungs and heart of the experimental rat after en-bloc resection and fixation with 10% formalin. Right pulmonary vein was obstructed by metal clip.



**Fig. 2.** The effect of obstruction of the pulmonary vein on pulmonary arterial pressure in rats. Mean pulmonary arterial pressure in rats 15 days after obstruction of the pulmonary vein was significantly higher than the pressure in normal control rats ( $p < 0.05$ ). Bars represent mean  $\pm$  SEM. \* $p < 0.05$ . PV=Pulmonary vein.

(D-VNC15; Datex Engstrom Division, Instrumentarium Corp, Helsinki, Finland)에 연결하여 경동맥압과 심박수를 측정하였으며, 정중흉골절개부를 재개봉하여 심낭을 열고 주폐동맥에 경동맥압을 측정하는 것과 동일한 방법으로 카테터를 삽입한 후 폐동맥압을 측정하였다. 폐동맥압을 측정 한 후 우심실에 18-gauge 카테터를 삽입하고 혈액을 완전히 제거하여 심정지를 유도한 후 기관, 대동맥 근위부, 폐동맥, 폐 그리고 심장을 한꺼번에 적출한 후 모든 조직은 10% 포르말린 용액에 고정시켜(Fig. 1), 폐장 및 폐동맥에



**Fig. 3.** The effect of obstruction of the pulmonary vein on right ventricular hypertrophy in rats. RV hypertrophy was detected as a significantly increase in the RV/LV+S weight ratio comparing to control group ( $p < 0.05$ ). Bars represent mean  $\pm$  SEM. \* $p < 0.05$ . PV=Pulmonary vein; RV=Right ventricle; LV=Left ventricle; S=Ventricular septum.

**Table 1.** Physiologic and Hemodynamic Data

	Control groups (n=5)	PV ligation group (n=10)
BW (gm)	354 $\pm$ 24	352 $\pm$ 18
HR (rate/min)	268 $\pm$ 42	343 $\pm$ 69*
mSAP (mmHg)	75 $\pm$ 18	68 $\pm$ 24
mPAP (mmHg)	13 $\pm$ 4	38 $\pm$ 12*

PV=Pulmonary vein; BW=Body weight; HR=Heart rates; mSAP=Mean systemic arterial pressure; mPAP=Mean pulmonary arterial pressure. \* $p < 0.05$ .

대한 조직검사를 시행하였고, 심장조직은 좌전하행지 기준으로 좌전하행지 우측으로 절개하여 우심실과 좌심실 및 심실중격부를 완전히 분리하여 각각의 무게를 측정하여 좌심실과 심실중격을 합산한 무게 대비 우심실의 무게비율(ratio of right ventricle (RV) weight to left ventricle plus ventricular septum weight, RV/LV+S weight ratio)을 측정하였다[7].

10% 포르말린 용액에 고정한 조직 중 폐장을 분리하여 좌측 폐조직을 hematoxylin-eosin으로 조직을 염색한 후 2~3분절의 폐동맥인 50~150  $\mu$ m 크기의 폐동맥이 존재하는 부위를 30~50 nm 두께의 초박절편을 만들어 광학현미경( $\times 400$ )으로 관찰하여 폐동맥 외측지름(external diameter) 및 벽두께(wall thickness)를 측정하여 다음과 같은 공식으로 외측지

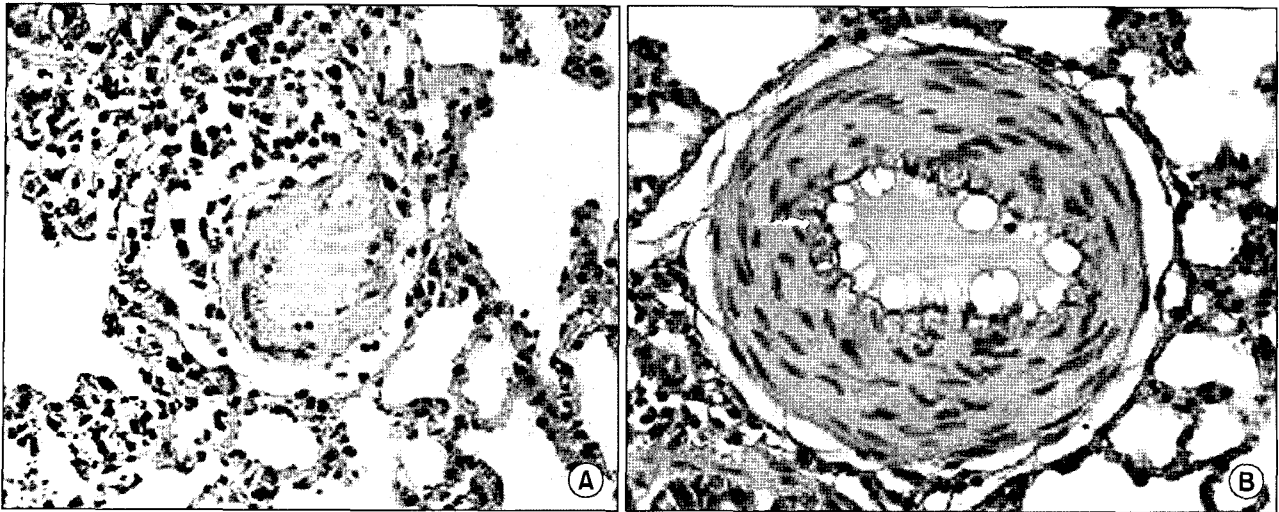


Fig. 4. Photomicrographs of left lung section to confirm vascular wall thickness (Hematoxylin-Eosin stain,  $\times 400$ ). (A) Normal muscular wall of the pulmonary artery in control group. (B) The thickened pulmonary arterial wall 15 days after obstruction of the pulmonary vein.

름에 대비 벽두께비율(percent wall thickness (%WT))을 구하였다[8].

$$\text{Percent wall thickness (\%WT)} = [(2 \times \text{WT}) / \text{external diameter}] \times 100$$

또한 정상적인 폐동맥에서 중막 근육층이 보이지 않는 4분절 폐동맥( $15 \sim 50 \mu\text{m}$ )에서 중막내 근육 형성 유무를 광학현미경( $\times 200$ )으로 관찰하였으며 100개의 폐기포 수에서 관찰되는 혈관의 수를 측정하여 동맥조밀도(arterial density)를 구하였다.

대조군( $n=5$ )으로는 폐쇄군과 동일한 환경에서 자란 수컷 흰쥐를 이용하여 폐쇄군과 동일한 방법으로 마취한 후 기관삽관술을 시행하고 인공호흡기를 연결한 후 혈액학적 인자인 체동맥압 및 폐동맥압을 측정하였으며 폐쇄군과 동일한 방법으로 조직을 분리한 후 각각의 수치를 측정하여 비교 분석하였다.

결과는 산술평균  $\pm$  표준오차로 표시하였고 통계처리는 Window용 SPSS 12.0 프로그램을 사용하였다, 두 군 간의 비교는 Mann-Whitney u test를 사용하였으며  $p < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1) 혈류역학적 인자의 변화

(1) 심박동수의 변화: 분당 심박동수는 대조군( $n=5$ )의 경우  $268 \pm 42$ 였으나, 폐쇄군( $n=10$ )은  $343 \pm 69$ 로 실험군에서 통계적으로 유의하게 증가되었다( $p < 0.05$ )(Table 1).

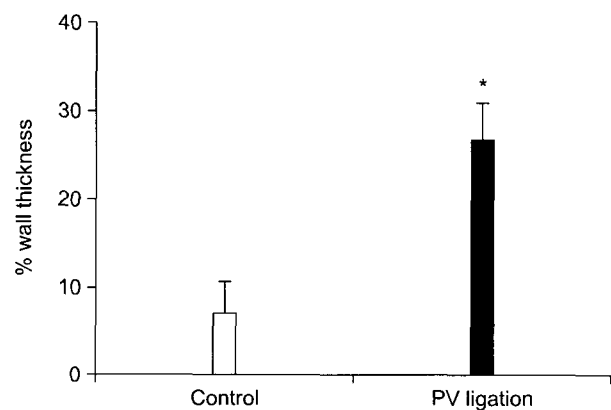


Fig. 5. The effect of obstruction of the pulmonary vein on percent wall thickness (% wall thickness) of pulmonary artery. Percent wall thickness of the pulmonary artery is percentage of two times wall thickness over external diameter of the pulmonary artery. % wall thickness 15 days after obstruction of the pulmonary vein was significantly increased than the value of control group ( $p < 0.05$ ). Bars represent mean  $\pm$  SEM. \* $p < 0.05$ . PV=Pulmonary vein.

(2) 평균 체동맥압(mean systemic arterial pressure)의 변화: 평균 체동맥압은 대조군의 경우  $75 \pm 18$  mmHg였으나, 폐쇄군의 경우  $68 \pm 24$  mmHg로 폐쇄군에서 약간 감소하였으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 1).

(3) 평균 폐동맥압(mean pulmonary arterial pressure)의 변화: 폐쇄군에서의 평균 폐동맥압은  $38 \pm 12$  mmHg로 대조군의  $13 \pm 4$  mmHg에 비해 통계적으로 유의하게 증가되었다( $p < 0.05$ )(Table 1, Fig. 2).

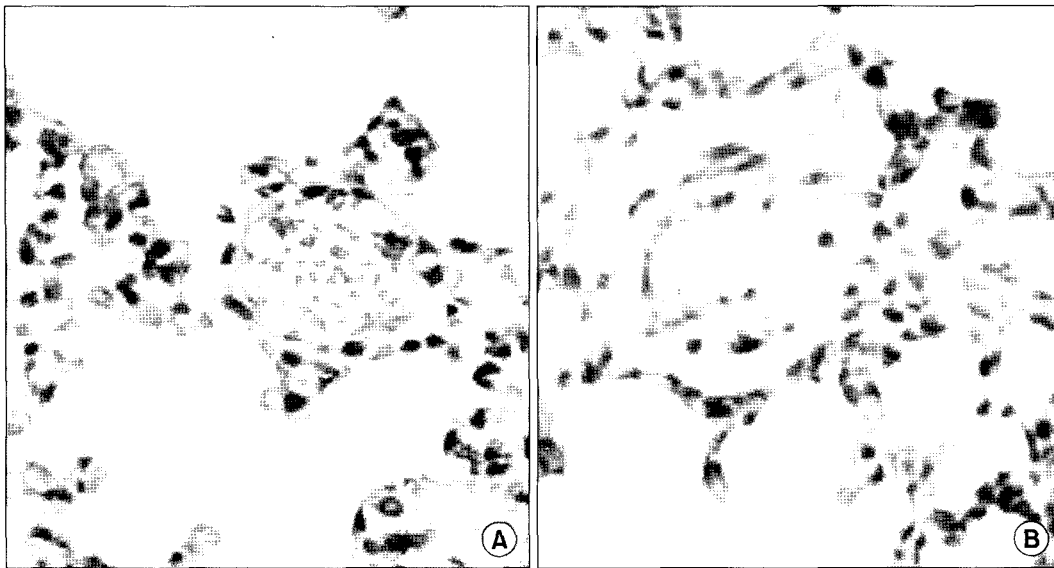


Fig. 6. Photomicrographs of peripheral pulmonary artery to confirm muscularization (Hematoxylin-Eosin stain,  $\times 200$ ). (A) Nonmuscular small peripheral pulmonary artery in control group. (B) Cellular proliferation and extension of smooth muscle into small peripheral pulmonary artery 15 days after obstruction of the pulmonary vein.

## 2) 좌심실 및 심실중격 무게 대비 우심실 무게 비 (RV/LV+S weight ratio)

대조군의 평균 심장의 무게는  $0.87 \pm 0.16$  g이나 폐쇄군의 평균 심장의 무게는  $1.21 \pm 0.29$  g으로 증가되었으며, 좌심실과 심실 중격의 합산한 무게 대비 우심실의 무게 비율은 대조군의  $0.35 \pm 0.04$ 에 비해 폐쇄군은  $0.52 \pm 0.07$ 로 증가되어 통계적으로 유의하게 우심실 비대 소견이 있었다( $p < 0.05$ )(Fig. 3).

## 3) 폐장 및 폐동맥의 변화

(1) 폐동맥의 외측지름 대비 폐동맥벽 두께비율(percent wall thickness (%WT)): 광학현미경으로 관찰한 2 혹은 3 분절의  $50 \sim 150 \mu\text{m}$  크기의 폐동맥은 폐쇄군의 경우 대부분에서 평활근세포가 존재하는 중막의 비후 소견이 있었고, 폐동맥의 외측지름에 대비 폐동맥벽의 두께 비율인 %WT는 폐쇄군에서  $22.4 \pm 6.7\%$ 로 대조군의  $6.7 \pm 3.4\%$ 에 비해 약 3배 이상 증가되어 있었다( $p < 0.05$ )(Fig. 4, 5).

(2) 폐동맥 내의 중막비후와 동맥 조밀도(arterial density): 광학현미경으로 관찰한 4분절 이하의  $15 \sim 50 \mu\text{m}$  크기의 폐동맥이 분포하는 부위에서 폐쇄군의 경우 대부분의 폐동맥에서 중막의 비후소견이 보였으나 대조군의 경우 중막의 비후소견은 거의 보이지 않았다(Fig. 6, 7). 그러나 한 시야에서 관찰되는 폐동맥의 수는 폐쇄군의 경우 1개 정도였으나 대조군의 경우 약 3개 정도로 4분절 이하의 폐동맥의 경우 폐쇄군에서 폐동맥 폐쇄 현상이 일어나고 있

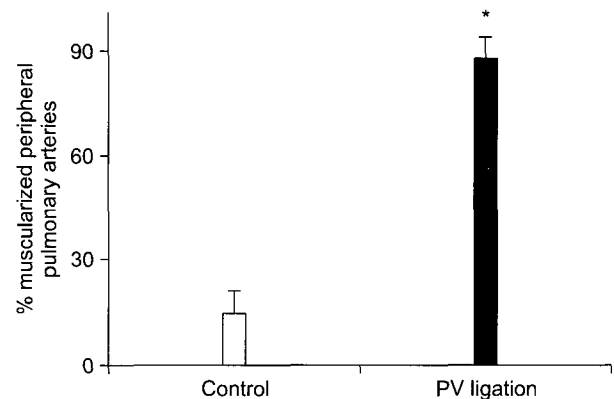


Fig. 7. The effect of obstruction of the pulmonary vein on muscularization of peripheral pulmonary arteries. The muscularization 15 days after obstruction of the pulmonary vein was significantly increased than the muscularization of control group ( $p < 0.05$ ). Bars represent mean  $\pm$  SEM. \* $p < 0.05$ . PV=Pulmonary vein.

음을 확인할 수 있었다(Fig. 8, 9).

## 고 찰

혈관벽은 내피세포, 평활근세포 그리고 섬유아세포 등으로 구성되어 자체에서 분비되는 여러 물질이나 외적인 호르몬 혹은 분비물에 의해 상호 간에 활발하게 작용하는 기관으로 내외적인 변화를 알려주는 신호에 의해 혈관의 구조나 기능까지 개조되는 능력을 가지고 있다. 이와 같은 혈관개조는 혈류역학적인 자극이나 혈관작용물질 혹

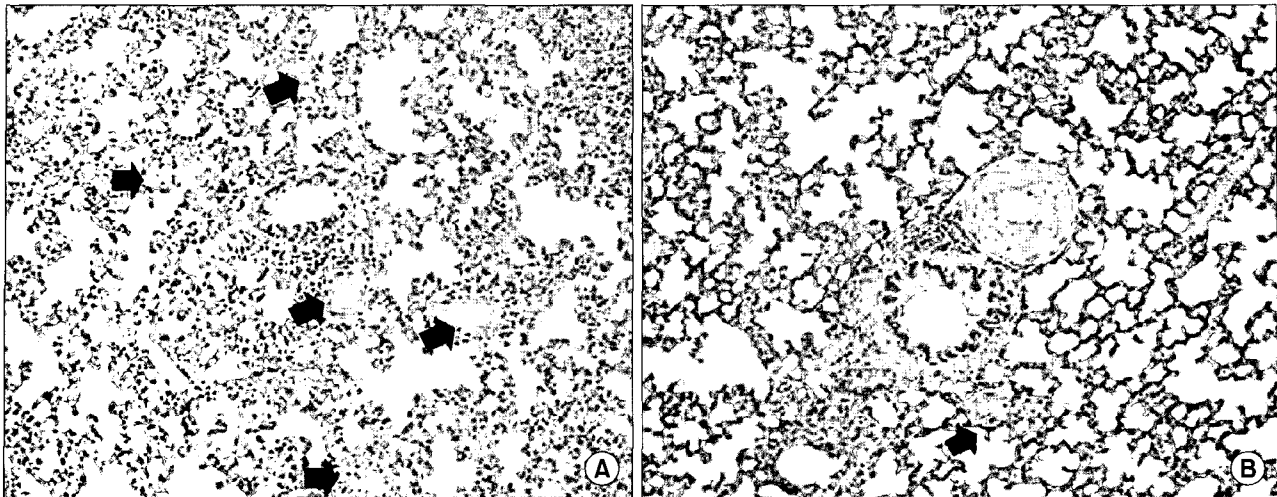


Fig. 8. Photomicrographs of left lung section to confirm arterial density (Hematoxylin-Eosin stain,  $\times 200$ ). The marker denote peripheral pulmonary arteries. (A) Several number of nonmuscular small peripheral pulmonary artery in control group. (B) A few number of nonmuscular small peripheral pulmonary artery 15 days after obstruction of the pulmonary vein.

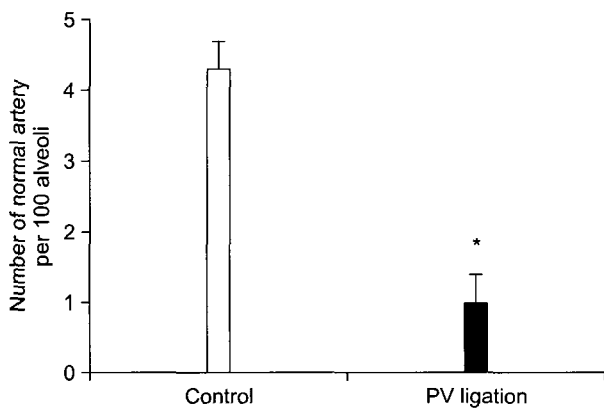


Fig. 9. The effect of obstruction of the pulmonary vein on arterial density. Arterial density is number of small peripheral pulmonary arteries per 100 alveoli. Arterial density 15 days after obstruction of the pulmonary vein was significantly decreased than the value of control group ( $p < 0.05$ ). Bars represent mean  $\pm$  SEM. \* $p < 0.05$ . PV=Pulmonary vein.

은 성장인자 등의 상호 작용에 의해 세포의 성장, 사멸, 이동 그리고 세포외간질 변형이나 생산 등과 같은 적어도 4가지 이상의 세포학적 변화에 능동적으로 대처하는 것으로, 혈관의 개조는 혈류역학적인 환경의 변화에 대해 장기간에 걸친 적응과정으로 이해될 수 있다[9].

그러나 이와 같은 혈관의 변화는 혈류역학적인 장애나 혈관질환에 대한 병태생리로 발생하는 것이 대부분으로 그 대표적인 예가 혈관내 압력이 증가되는 경우라 하겠

다. 혈관내 압력이 증가되는 경우 혈관의 구성분 중 근육 층이 차지하는 비율이 상대적으로 증가되고 이는 궁극적으로는 혈관 내강의 넓이에 비해 혈관벽의 넓이 비율을 증가시킴으로써 말초혈관의 저항을 증가시키고 고혈압을 촉발케 한다[10]. 또 다른 예로서 동정맥류(arteriovenous fistula)에 의한 지속적인 과량의 혈류가 유입되는 경우 혈관벽의 세포학적 인자와 비세포학적 인자의 불균형을 초래하여 비정상적으로 혈관이 늘어나 새로운 동정맥류를 형성하는 경우도 있고, 혈전이나 염증 등에 의해서도 혈관의 변화, 즉 혈관개조가 이루어지는 경우가 많다[11].

혈관의 변화는 그 원인에 따라서 형태학적인 특성을 달리하는 경우가 많은데 혈관의 압력이 증가되는 경우에는 중막이 두꺼워지는 혈관비후와 내강의 감소가 발생하고, 혈전이나 염증 등에 의한 혈관의 손상인 경우에는 혈관내 평활근세포의 이동과 증식에 의해 중막이 비후되는 경우도 있으며, 체동맥의 경우 동맥경화성 변화도 일어날 수 있다[12].

혈관변화 혹은 개조는 변화된 혈류역학적인 환경이나 내적 인자를 감지하는 감지기(sensor phase), 감지된 인자를 세포나 조직에 전달하는 변환기(transducer phase), 전달신호에 의해 세포 및 세포외기질에 영향을 미치는 인자 혹은 물질을 분비, 합성, 활성화시키는 조정기(mediator phase) 그리고 혈관벽이 구조적인 변화를 일으키는 단계로 나누어 볼 수 있다[13].

혈관의 내피세포는 혈관의 개조 혹은 변화에 중요한 역

할을 하는데 혈류역학적 변화를 감지하고 혈관의 기능과 구조를 변화시키는데 중요한 역할을 하는 물질인 LDL (low density lipoprotein), ELAM (endothelial cell leukocyte adhesion molecule) 등을 생산 분비한다[14]. 또한 혈관의 내피는 지속적으로 내재적인 요인, 염증반응물질 그리고 외적인 압력 등에 노출되어 항상성(homeostasis)을 유지하기 위해 내분비 혈관작용물질, 항혈전 혹은 혈전촉진물질, 항염증물질 그리고 성장의 촉진 혹은 억제물질 등이 유지되어 혈관의 생물학적 변화를 능동적으로 대처할 수 있는 역할을 담당한다[15].

폐동맥고혈압은 폐혈관의 저항이 급속히 증가되어 우심부전증이나 조기사망을 유발하는 위험한 질환군으로 특발성 폐동맥고혈압(idiopathic pulmonary hypertension)의 진단을 받는 경우 평균 여명기간이 2.8년 정도 되는 예후가 불량한 질환이다[16].

이와 같은 폐동맥고혈압으로 유발되는 폐동맥의 혈관개조의 과정은 확실하지 않으나 TGF-beta, 안지오텐신 전환효소(angiotensin converting enzyme), 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor), 엔도텔린(endothelin), 그리고 산화질소(nitric oxide) 등이 폐동맥의 혈관개조에 관여하는 인자로 알려져 있다. 그러나 이와 같은 물질의 경우 동물실험을 통해 밝혀진 것이 대부분으로 명확하게 인체에도 적용될 수 있을지는 불분명하다[17].

폐동맥개조에 관한 동물실험은 만성 저산소증에 노출시킨 흰쥐 및 송아지를 이용한 실험[4], 만성 공기색전증에 노출시킨 양의 실험[18] 등이 있으며, 이와같은 실험들은 실험 대상의 종(species), 혈관손상의 방법, 노출된 혈류역학적인 요인 및 실험기간에 따라 약간씩의 차이를 보이거나 본 연구에서와 같이 대부분에서 인체에서 보이는 내막의 증식은 나타나지 않는다. 이는 인체와 동물실험에서 나타나는 혈관개조의 병리소견상 중요한 차이로 그 기전은 명확하지는 않으나 폐동맥고혈압을 가진 사람에서 나타나는 내막증식은 대부분의 경우 체동맥압과 거의 비슷한 심한 폐동맥고혈압을 가진 환자에서 나타나는 것으로 보아 폐동맥압과 폐동맥 고혈압의 발생기간 등과 상관 관계가 있는 것으로 추측할 수 있으며 Clowes 등[19]이 흰쥐의 체동맥에서 내막절제술을 시행한 실험에서 신생내막의 증식이 관찰되는 것으로 보아 직접적인 내막손상이 내막증식에 연관이 있는 것으로 생각된다.

혈관의 내막을 손상시키는 실험방법으로 많이 사용되는 monocrotaline은 pyrrolizidine계 알카로이드 약물로 비침습적인 피하주사로써 폐동맥의 손상을 유도할 수 있어 폐

동맥의 혈관개조에 관한 연구에 많이 사용되는 약물이다. Monocrotaline 약물을 주입하는 경우 초기엔 폐기포내 염증세포의 침습과 혈관의 내막에 부종 및 출혈을 유도하여 내막의 하층에 탄력소 및 풋아교질 단백질의 합성을 촉진하여 혈관개조를 일으키는 약물이다[20]. 본 연구에서 시행한 우측 폐정맥의 폐쇄법은 monocrotaline 약물 주입법에 비해 보다 더 침습적이고 시술이 복잡한 단점은 있으나 폐동맥에 직접적인 손상을 유도하지 않고 인위적으로 폐혈류를 변화시킬 수 있다는 장점이 있다. 또한 폐정맥 폐쇄 후에 일어나는 폐장의 변화에 대한 연구는 최근까지 거의 전무한 상태이며, 임상적으로도 폐질환으로 폐절제술을 시행한 후에 남아있는 폐장의 변화나 폐종양의 침습에 의해 폐정맥의 폐쇄가 발생한 경우의 폐장의 변화, 그리고 심장수술 중 좌심실내 혈액을 제거하기 위해 삽입하는 벤트 카테터에 의한 폐정맥의 협착이 발생한 경우의 폐장 및 폐동맥의 변화에 대해 부분적으로나마 알 수 있다는 장점이 있다. 폐정맥의 폐쇄법을 시행하는 경우 특히 주의해야 될 점으로는 정중흉골절개 및 심낭절개를 시행하는 경우 폐조직의 손상이 전혀 없도록 주의를 기울여 시행하여야 한다. 폐에 조그마한 손상이라도 가해지는 경우 술 후 폐출혈로 인한 기도폐쇄로 사망하는 경우가 많다. 또한 본 연구에서는 우측 폐정맥을 폐쇄하였는데 그 이유는 좌측폐정맥을 폐쇄하는 경우 심첨부를 상방으로 견인한 후 폐정맥을 폐쇄하여야 하는데 이때 심실성 부정맥 등이 발생하여 실패하는 경우가 많아 비교적 심장을 건드리지 않고 시야를 확보할 수 있는 우측 폐정맥을 폐쇄하였다.

또한 폐쇄군에서 대조군에 비해 폐동맥압의 증가와 우심실의 비대, 2, 3분절의 폐동맥 내에서 중막의 비후 그리고 동맥조밀도의 감소 등을 나타내었는데 이는 monocrotaline 약물 투여에 의한 폐동맥 개조에서 보이는 결과와 유사한 소견을 나타내었다[7]. 흰쥐를 이용한 혈관개조 실험에서 monocrotaline 약물의 주입, 폐동맥의 내막절제술, 쇄골하동맥과 폐동맥 사이에 단락술 등의 여러 방법에 따른 혈관개조의 병리소견을 분석하였는데 이를 보면 monocrotaline 약물을 주입하는 경우와 내막절제술을 시행한 경우에서 혈류량만을 증가시킨 쇄골하동맥과 폐동맥 사이에 단락술을 시행한 경우에 비해 폐동맥의 중막비후와 같은 혈관개조의 소견이 월등하게 많이 나타난 것으로 보아 혈관개조에 필요한 유발인자로서 혈류량뿐만 아니라 혈관의 손상 유무가 중요한 역할을 하는 것으로 보고하였다[7]. 본 연구와 비교해 보면 한쪽 폐정맥을 결찰하여 상대적으로

반대측 폐혈류를 증가시키는 방법이나 폐동맥에 연결하여 폐혈류를 증가시키는 방법은 원리상 같은 이론으로 시행된 실험일 수 있으나 폐정맥을 폐쇄하는 경우 동측의 폐혈관내에는 육안으로도 확인할 수 있는 혈전들이 산재해 있는 것으로 보아 혈전에 의한 미세 폐혈관의 폐쇄로 조기에 폐혈관내에 저항의 증가와 다량의 염증성 변화가 혈관내에서 일어남으로써 내막의 손상이 유발되지 않았나 추측할 수 있었고 이와 같은 변화가 쇄골하동맥을 폐동맥에 연결하여 폐혈류를 증가시킨 실험에 비해 폐동맥 혈관 개조를 촉진하였던 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구를 통해 폐정맥을 폐쇄한 후의 혈류 역학적인 변화와 폐장의 형태학적 변화를 확인함으로써 폐동맥고혈압을 유발시켜 폐혈관의 개조를 유발하는 새로운 실험모델로서의 가능성을 확인할 수 있었으나, 궁극적으로 혈관의 개조는 외적 요인에 대한 혈관의 내적인 반응으로 세포외기질에서의 활발한 턴타력소나 풋아교질과 같은 단백질합성을 확인하는 것이 필요하다. 따라서 향후 본 연구를 바탕으로 폐혈관의 개조 시 발현하는 세포내 유전자검사나 조직에 대한 면역화학적 검사를 통한 단백질합성 등을 규명함으로써 폐동맥고혈압의 병태 생리를 밝히는 기초로 삼고자 한다.

## 결 론

폐동맥에서 혈류의 급속한 증가나 내막의 손상에 의해 촉발되는 폐동맥혈압은 이차적으로 폐동맥의 개조(remodeling)를 초래하는데 그 기전이나 형태학적 특성은 실험의 대상, 내막손상의 유무, 폐동맥고혈압의 정도 및 경과 기간 등에 의해 약간씩의 차이를 나타낸다.

수컷 흰쥐를 이용하여 일측의 폐정맥을 결찰하여 혈류를 폐쇄하고 15일이 경과한 후 폐동맥압 및 반대측의 폐장의 변화를 관찰해본 결과, 폐정맥의 결찰 전에 비해 폐동맥압은 증가되었고 우심실 비대소견을 보였으며, 2, 3분절의 폐동맥내의 중막 비후의 소견을 보였다. 이와같은 소견은 폐동맥개조의 특성을 나타내는 것으로 일측 폐정맥을 폐쇄하는 경우 반대측 폐장의 폐혈류량의 증가뿐만 아니라 혈관개조를 유발하는 내막의 손상을 동반하였다. 따라서 폐정맥 결찰 모델은 새로운 폐동맥고혈압의 유발 모델로서의 가능성을 확인할 수 있었다.

## 참 고 문 헌

1. Liptay MJ, Parks WC, Mecham JR, Kaiser JD, Bontney LR. *Neointimal macrophages co-localize with extracellular matrix gene expression in human atherosclerotic pulmonary arteries.* J Clin Invest 1993;91:588-94.
2. Glagov S, Ozoa AK. *Significance of the relatively low incidence of atherosclerosis in the pulmonary, renal, and mesenteric arteries.* Ann NY Acad Sci 1968;149:940-55.
3. Wissler RW, Vesselinovitch D. *Atherogenesis in the pulmonary artery.* In: Fishman AP. *Pulmonary Circulation. Normal and Abnormal.* 2nd ed. Philadelphia: U. Pennsylvania Press. 1990;245-55.
4. Prosser IW, Stenmark KR, Suthar EC, Crouch RP. *Regional heterogeneity of elastin and collagen gene expression in interlobar arteries in response to hypoxic pulmonary hypertension as demonstrated by in situ hybridization.* Am J Pathol 1989;135:1073-87.
5. Stenmark KR, Fasules DM, Hyde NF, Voelkel J, Willson JT. *Severe pulmonary hypertension and arterial adventitia changes in newborn calves.* Am J Physiol 1987;62:821-30.
6. Lipke DW, Arcot SS, Gillepsie MN, Olson JW. *Temporal alteration in specific basement membrane components in lungs from monocrotaline-treated rats.* Am J Respir Cell Mol Biol 1993;9:418-28.
7. Tanaka Y, Schuster DP, Elaine C, Patterson GA, Botney MD. *The role of vascular injury and hemodynamics in rat pulmonary artery remodeling.* J Clin Invest 1996;98:434-42.
8. Cowan KN, Jones PL, Rabinovitch M. *Regression of hypertrophied rat pulmonary arteries in organ culture is associated with suppression of proteolytic activity, inhibition of tenascin-C, and smooth muscle cell apoptosis.* Circ Res 1999; 84:1223-33.
9. Gibbons GH, Dzau VJ. *Mechanisms of diseases: the emerging concept of vascular remodeling.* N Engl J Med 1994; 330:1431-38.
10. Baumbach GL, Heistad DD. *Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension.* Hypertension 1989;13:968-72.
11. Greene AS, Tonellato PJ, Lui J, Lombard JH, Cowley AW Jr. *Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension.* Am J Physiol 1989;256:H126-31.
12. Ross R. *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.* Nature 1993;362:801-9.
13. Davies PF, Tripathi SC. *Mechanical stress mechanisms and the cell; an endothelial paradigm.* Circ Res 1993;72:239-45.
14. Nishida K, Harrison DG, Navas JP, et al. *Molecular cloning and characterization of the bovine aortic endothelial cell nitric oxide synthesis.* J Clin Invest 1992;90:2092-6.
15. Resnick N, Collins T, Atkinson W, Bonthron DT, Dewey CF Jr, Gimbrone MA Jr. *Platelet-derived growth factor B chain*



- promotor contains a cis-acting fluid shear- responsive element.* Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:4591-5.
16. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. *Survival in patients with primary pulmonary hypertension; results from a national prospective registry.* Ann Intern Med 1991;115:343-9.
  17. Thompson KE, Robinovitch M. *Human leukocyte elastase mediates release of extracellular matrix-bound bFGF in vascular smooth muscle cell cultures.* Mol Biol Cell 1994;5 (Suppl):378a.
  18. Perkett EA, Davidson JM, Meyrick B. *Sequence of structural changes and elastin peptide release during vascular remodeling in sheep with chronic pulmonary hypertension induced by air embolism.* Am J Pathol 1991;139:1319-32.
  19. Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM. *Mechanisms of stenosis after arterial injury.* Lab Invest 1983;49:208-15.
  20. Todorovich HL, Johnson DJ, Ranger P, Keeley FW, Ravinovitch M. *Altered elastin and collagen synthesis associated with progressive pulmonary hypertension induced by monocrotaline; a biochemical and ultrastructural study.* Lab Invest 1988;58:184-95.

=국문 초록=

**배경:** 저산소증, 공기색전증, monocrotaline 약물 주입 등에 의해 혈관 내막의 손상을 일으켜 폐동맥내 세포외간질 단백질 합성을 활성화시키고 혈관의 중막비후나 신생내막의 형성을 일으키는 혈관개조 (vascular remodeling) 실험이 활발하게 진행되고 있다. 본 연구는 폐정맥을 폐쇄시킨 후 변화된 혈류에 의해 폐장이 어떻게 반응하는지 확인하고자 동물실험을 실시하였다. **대상 및 방법:** 352±18 g의 흰쥐 (n=10)를 이용하여 ketamine 근육내 주사로 마취하여 정중흉골절개술을 시행하고 심장을 노출시킨 후 우측 폐정맥을 크립을 이용하여 폐쇄하였으며, 15일 후 폐동맥압, 좌심실과 심실중격 대비 우심실 무게비(RV/LV+Sweight ratio), 말초 폐동맥의 외측지름대비 벽두께비(percent wall thickness (%WT)) 등을 측정하여 대조군(n=5)과 비교하였다. **결과:** 폐정맥 폐쇄군의 폐동맥압은 38±12 mmHg로 대조군의 13±4 mmHg에 비해 유의하게 증가되었다(p<0.05). 좌심실과 심실중격 대비 우심실 무게비는 대조군의 0.35±0.04에 비해 0.52±0.07로 통계적으로 유의한 우심실 비대 소견을 보였고(p<0.05), 말초 폐동맥의 외측지름대비 벽두께비는 폐쇄군이 22.4±6.7%로 대조군의 6.7±3.4%에 비해 증가되었다(p<0.05). **결론:** 한쪽 폐의 폐정맥 폐쇄는 폐동맥고혈압, 우심실 비대, 말초 폐동맥의 중막 비후 소견을 유도하였다. 이는 폐동맥 혈관개조의 병리학적 특성을 나타내는 것으로 일측 폐정맥을 폐쇄하는 경우 반대측 폐장의 폐혈류량 증가뿐만 아니라 혈관개조를 유발하는 내막의 손상을 동반함을 알 수 있었다.

- 중심 단어 :** 1. 폐정맥 폐쇄증  
2. 폐고혈압  
3. 개조  
4. 폐동맥