

## 관동맥성형술 후의 혈관 재협착 및 재형성

전북대학교 의과대학 내과학교실

채 제 건

### Restenosis and Remodeling

Chae Jei Keon, M.D.

*Department of Internal Medicine and Institute of Cardiovascular Research,*

*Chonbuk National University Hospital, Chonbuk National University College of Medicine, Chonju, Chonbuk*

#### Abstract

---

Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) remains limited by restenosis that occurs in 30 to 50% of patients with coronary artery disease. During the last decade, numerous agents have been used to prevent restenosis. Despite positive results in animal models, no pharmacological therapy has been found to significantly decrease the risk of restenosis in humans. These discrepancies between animal models and clinical situation were probably related to an incomplete understanding of the mechanism of restenosis. Neointimal thickening occurs in response to experimental arterial injury with a balloon catheter. Neointimal formation involves different steps: smooth muscle cell activation, proliferation and migration, and the production of extracellular matrix. The factors that control neointimal hyperplasia include growth factors, humoral factors and mechanical factors. Arterial remodeling also plays a major role in the restenosis process. Studies performed in animal and human subjects have established the potentials for "constrictive remodeling" to reduce the post-angioplasty vessel area, thereby indirectly narrowing the vessel lumen and thus contributing to restenosis. The reduction of restenosis rate in patients with intracoronary stent implantation has been attributed to the preventive effect of stent itself for this negative remodeling. In addition to these mechanisms for restenosis, intraluminal or intra-plaque thrombus formation, reendothelialization and apoptosis theories have been introduced and confirmed at least in part. (**Korean J Nucl Med 1999;33:205-8**)

**Key Words:** Percutaneous coronary transluminal angioplasty, Coronary disease, Coronary restenosis, Arterial remodeling

---

## 서 론

경피적관동맥성형술(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, 이하 PTCA)은 관동맥질환자의 심근재관류를 위한 치료법으로 자리를 잡았으나 성공적인 시술에도 불구하고 30-50% 환자에서 발생하는 재협착은 PTCA의 커다란 제한점인 실정이다.

---

Received Apr. 15, 1999; revision accepted Apr. 20, 1999  
Corresponding Author: Chae Jei Keon, M.D., Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Hospital 634-18, Keunman-dong, Chonju, Chonbuk 561-182, Korea  
Tel: 0652-250-1304, Fax: 0652-250-1680  
E-mail: jkchae@ppp.kornet21.net  
\* 이 논문의 요지는 1999년 5월 21일 제38차 대한핵의학 회 춘계학술대회에서 발표되었음.

PTCA 후 발생하는 재협착이 관동맥 손상 후 혈관 중막의 평활근 세포(medial smooth muscle cell, 이하 SMC)의 증식에 의한다는 고전적인 개념에 근거한 많은 약물요법들이 실제 인체에서 재협착을 유의하게 낮추지 못한 바,<sup>1)</sup> 이러한 결과는 아마도 재협착의 기전에 대한 불완전한 이해가 주원인이라 여겨진다.

관동맥 손상 후 각종 세포를 불러 들이는 혈관 손상 부위의 국소적 혈전형성(mural thrombus), 혈관 재형성(vascular remodeling), 혈관 외막세포의 손상 부위로의 유입(influx of adventitial cell), 계획된 세포의 죽음(apoptosis), 혈관내피세포의 재생(endothelial regeneration)과 같은 새로운 개념들이 재협착의 병리기전으로 소개되고 있다.

## 신생내막 증식증(Neointimal hyperplasia)

### 1. 실험적 동맥 손상 후의 신생내막 증식증

풍선도자를 이용한 실험적 동맥 손상 직후 다양한 요인들이 SMC의 활성화에 관여하며 30분 이내에 SMC에서 nuclear oncogenes (c-fos, c-jun, c-myc, and c-myc) 등이 발현하며<sup>2)</sup> 이에 대한 anti-sense oligonucleotides는 신생내막 비후를 억제한다고 한다.<sup>3)</sup> SMCs의 활성화는 contractile 형태에서 synthetic 형태로의 형질변화(phenotype change)가 이루어지면서 증식과 이동 그리고 세포외 기질(extracellular matrix, 이하 ECM) 형성을 하게된다. 중막 SMCs의 30% 정도가 활성화되며 internal elastic membrane (IEL)의 결손 부위를 통하여 내막으로 이동하나 이 중 절반은 DNA 합성을 하지 않는다고 한다.<sup>4)</sup> SMCs의 이동과 증식은 2-4주에서 거의 완결되고 이후의 부가적인 신생내막의 비후는 synthetic SMCs의 ECM 형성에 기인한다.<sup>5)</sup> 신생내막의 대부분은 ECM이 차지하며 세포성분의 구성비율은 11%에 불과하며<sup>6)</sup> 3개월 이후에는 SMCs이 contractile phenotype으로 돌아가고 더 이상의 신생내막 비후는 없다고 한다.<sup>7)</sup>

### 2. 신생내막 형성의 조절인자

풍선손상 부위에서 분비되는 성장인자는 SMCs

의 반응에 주요 역할을 담당한다. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)는 혈소판에서 주로 분비되거나 내피세포, 대식세포, 평활근 세포 등에서도 생성된다. PDGF는 SMC의 중막에서 내막으로의 이동에 중요한 역할을 담당하나 이의 차단만으로는 SMCs 증식을 억제하지는 못한다.<sup>8)</sup> Basic Fibroblast Growth Factor (BFGF), Insulin Growth Factor Type 1 (IGF-1), Transforming Growth Factor (TGF- $\beta$ ) 등도 재협착에 관여하는 주요 성장인자들로 보고되고 있다. Angiotensin-aldosterone axis 또한 재협착에 관여하여 angiotensin II가 SMCs 증식을 야기하며 Powell 등은 안지오텐신 전환효소억제제가 신생내막에서의 SMCs 증식을 억제한다고 하였다.<sup>9)</sup> 그러나 Farthy 등은 이런 효과가 angiotensin II 억제에 의한 효과라기 보다 bradykinin과 nitric oxide (NO)가 관여한다고 주장하였다.<sup>10)</sup> 이 밖에도 serotonin, catecholamine, vasopressin 그리고 endothelin 등<sup>11)</sup>의 관여 근거가 제시되기도 하였다. 물리적인 요소로써 내막박리 부위가 크거나 중막 SMCs에 대한 직접적인 자극 등이 신생내막의 형성을 증가시킨다고 알려졌고, 손상혈관 부위로의 혈류량이 감소할수록 내막증식이 많다고 한다.<sup>12)</sup>

### 혈관 재형성(Vascular remodeling)

신생내막 증식증만이 혈관 성형술 후 혈관내강을 감소시키는 유일한 기전이 아니며 혈관 재형성이 중요한 기전이라고 주장되고 있다.<sup>13,14)</sup> 혈관 재형성은 de novo 동맥경화 병변에서의 "compensatory enlargement"에 반하여<sup>15)</sup> 관동맥성형술 후 "constrictive remodeling" 형태로 나타나 이로 인한 혈관 내강의 감소가 결국 간접적으로 재협착을 야기하게 된다.

Post 등은 이러한 "constriction", "shrinking" 현상이 후기 내강소실의 52-89%를 차지한다고 하였다.<sup>16)</sup> 실제 임상에서도 이러한 현상은 혈관 내 심초음파도(IVUS)를 통하여 잘 알려져 있다. Mintz 등은 관동맥 성형술 후 연차적인 IVUS 영상을 통하여 재협착에 대한 신생내막증식과 외탄력층(external elastic lamina, EEL) 변화의 기여도를 보았고 후기 내강 감소의 73%가 EEL의 감소에서 비롯된다고 하

었다.<sup>17)</sup> 이러한 혈관재형성의 기전은 분명치 않으나 국소혈류량에 따른 wall shear stress 개념<sup>15)</sup>과 혈관 손상 결과로 외막에서의 근섬유모세포의 증식과 섬유화가 혈관 재형성에 관여한다고 여겨진다.<sup>18)</sup>

### 관동맥 스텐트 재협착(In-stent restenosis)

스텐트는 기존의 풍선성형술에 비해 재협착율을 낮추었지만 여전히 13-32%의 재협착율이 문제시되고 있다. 혈관내 심초음파도로 관찰한 관동맥 내 스텐트는 후기 recoil이 없으며 혈관 재형성과 관련된 확장이나 수축현상이 일어나지 않는다. 혈관 재형성이 고식적 풍선성형술 후 재협착의 주요기전이라는 점으로 미루어 이를 극복할 수 있는 스텐트가 풍선성형술에 비해 낮은 재협착률을 갖는 이유를 알 수 있겠다. 죽상반절제술(atherectomy)로 획득한 스텐트내 재협착 조직의 특성은 SMC의 증식증이다. Hoffmann 등도 혈관 내 초음파도를 이용한 연구에서 신생내막 증식이 스텐트 후기 내강감소의 주원인이며 late recoil or remodeling<sup>19)</sup>은 거의 없다고 하였다. 신생내막 증식에 영향을 미치는 인자는 여전히 불명확하며 Kornowski 등은 혈관손상의 정도와 염증세포의 침윤이 심할수록 신생내막 증식이 증가한다고 하였다.<sup>20)</sup>

### 요 약

재협착에 관여하는 인자는 매우 다양하다. 평활근 세포의 증식, ECM의 형성, 혈관벽의 초기 혈전형성, 그리고 혈관 재형성 등이 모든 것들이 재협착의 병인에 기여하고 있다. 환자마다 이런 요소들의 기여정도가 다르며 동일 환자에서도 병변에 따른 기여정도가 또한 다르리라 여긴다. 그러나 아직까지 우리는 외막섬유모세포의 역할, 내피세포의 재생, 증식세포의 계획된 죽음 등 재협착의 기전을 불완전하게 이해하고 있고 따라서 보다 완전한 이해를 통해 효과적인 재협착 예방치료가 시행될 수 있을 것이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Franklin SM, Faxon DP. Pharmacologic prevention of restenosis after coronary angioplasty: review of the randomized clinical trials. *Coronary Artery Dis* 1993;4:232-42.
- 2) Miano JM, Viasic N, Tota RR, Stemerma MB. Localization of Fos and Jun proteins in rat aortic smooth muscle cells after vascular injury. *Am J Pathol* 1993;142:715-24.
- 3) Simons M, Edelman ER, Dekeyser JL, et al. Antisense c-myc oligonucleotides inhibit arterial smooth muscle cell accumulation in vivo. *Nature* 1992;359:67-70.
- 4) Clowes AW, Clowes MM. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury: II. Inhibition of smooth muscle growth by heparin. *Lab Invest* 1985;52:611-6.
- 5) Bauters C, Marotte F, Hamon M, Oliviero P, Farhadian F, Robert V, et al. Accumulation of fetal fibronectin mRNAs after balloon denudation of rabbit arteries. *Circulation* 1995;92:904-11.
- 6) Schwartz RS, Holmes DR, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1284-93.
- 7) Clowes AW, Clowes MM, Kocher O, Ropraz P, Chaponnier C, Gabbiani G. Arterial smooth muscle cells in vivo: relationship between actin isoform expression and mitogenesis and their modulation by heparin. *J Cell Biol* 1988;107:1939-45.
- 8) Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH, Kuhn H, Hefti F, Hosang M. Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science* 1991;253:1129-32.
- 9) Powell JS, Clozel JP, Muller RKM, Kuhn H, Hefti F, Hosang M, et al. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989;245:186-8.
- 10) Farhy RD, Carretero OA, Ho KL, Scicli AG. Role of kinins and nitric oxide in the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on neointima formation. *Circ Res* 1993;72:1202-1210.
- 11) Azuma H, Hamasaki H, Niimi Y, Terada T, Matsubara O. Role of endothelin in neointima

- formation after endothelial removal in rabbit carotid arteries. *Am J Physiol* 1994;267:H2259-67.
- 12) Kohler TR, Jawien A. Flow affects development of intimal hyperplasia after arterial injury in rats. *Arterioscler Thromb* 1992;12:963-71.
- 13) Lafont A, Guzman LA, Whitlow PL, Goormastic M, Cornhill JF, Chisolm GM. Restenosis after experimental angioplasty. Intimal, medial, and adventitial changes associated with constrictive remodeling. *Circ Res* 1995;76:996-1002.
- 14) Isner JM. Vascular remodeling: Honey, I think I shrunk the artery. *Circulation* 1994;89:2937-41.
- 15) 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.
- 16) Post MJ, Borst C, Kuntz RE. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty. A study in the normal rabbit and in the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation* 1994;89:2816-21.
- 17) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
- 18) Shi Y, Pieniek M, Fard A, O'Brien J, Mannion JD, Zalewski A. Adventitial remodeling after coronary arterial injury. *Circulation* 1996;93:340-8.
- 19) Hoffmann P, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Saltler LF, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-54.
- 20) Kornowski Ran, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: Contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:224-30.
-