

개심술 환자에서 술전 및 술후의 폐동맥 고혈압 및 혈역학적 변수들과 ET-1치와의 관계에 관한 연구*

박 형 주** · 이 건** · 황 재 준**
최 영 호** · 김 학 제** · 김 형 목**

—Abstract—

Endothelin-1 Levels in Patients with Heart Disease Associated with Pulmonary Hypertension : Potential role of Endothelin-1 in genesis of pulmonary artery vasospasm

H.J. Park, M.D.", G. Lee, M.D.", J.J. Hwang, M.D.",
Y.H. Choi, M.D.", H.J. Kim, M.D.", H.M. Kim, M.D."

To elucidate a potential contribution of endothelin-1(ET-1) to the genesis of pulmonary hypertension and postoperative pulmonary hypertensive crisis in the patients with heart disease, we measured plasma levels of the ET-1 during perioperative period of open heart surgery. In addition, we examined changes of ET-1 during perioperative period and correlations between ET-1 levels and hemodynamic variables.

12 patients including 5 acquired heart disease and 7 congenital heart disease patients were selected randomly as a study group, Group A and B, respectively. 6 patients proved not having heart or hemodynamic problem were selected as a control, Group C. 110 blood samples from pulmonary artery(ET-P) and radial artery(ET-S) were taken and assayed by Sep-pak extraction and RIA.

ET-1 levels of Group A were ET-P, $3.94 \pm 5.31 \text{ pg/ml}$, ET-S, $3.10 \pm 2.90 \text{ pg/ml}$ ($p > 0.05$), Group B were ET-P, $1.63 \pm 0.62 \text{ pg/ml}$, ET-S, $1.99 \pm 2.45 \text{ pg/ml}$ ($p > 0.05$), Group C were ET-P, $1.97 \pm 2.02 \text{ pg/ml}$, ET-S, $1.72 \pm 0.77 \text{ pg/ml}$ ($p > 0.05$). There were no statistically significant differences of ET-1 levels among the Group A,B,C ($p > 0.05$). There was no correlation between pulmonary artery pressure(PAP) and ET-1 level ($p > 0.05$), and ET-1 levels were not increased even in the cases of pulmonary hypertensive crisis or low cardiac output syndrome, whereas significant correlation between ET-S and pulmonary vascular resistance(R_p) ($r = 0.36$, $p < 0.05$), and negative correlation between ET-S and O_2 saturation of pulmonary artery(OS-P) ($r = -0.49$, $p < 0.01$) were identified. Another significant finding was peak increase of ET-1 levels in the postoperative period 1 hour ($p < 0.05$) and then gradually decrease through the postoperative period.

In conclusion, ET-1 has no correlation with PAP, whereas correlation with R_p , and inv-

*본 논문은 제23차 흉부외과 학회에서 구연되었음

**고려대학교 의과대학 흉부외과학교실

**Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Korea University Medical College

압(SAP) 등을 측정하였고, 수술후 1시간, 6시간, 24시간에 각각 HR, PAP, SAP등의 변화를 관찰하였다. 또, 동일한 방법으로 수술전후의 혈액 가스 분석에 의해 pH, pO₂, pCO₂, 산소 포화도 등을 측정하여 이들 변수들과 ET-1치와의 상관 및 각 군별, 시간별

ET-1치의 변화를 관찰하였다.

2. 혈액 채취

A군 및 B군에서는 각각의 환자에서 수술전과 수술후 1시간, 6시간, 24시간에 각각 폐동맥 및 체동맥(요골동맥)에서 채취하였다. 수술전 혈액 채취는 대부분 심도자술시에 시행하였고, 나머지는 수술시에 개흉후 즉시, 심폐기 가동 이전에 채취하였다. 수술후에는 1시간, 6시간, 24시간에 폐동맥 및 요골동맥에 삽입한 도관에서 각각 채취하였다. C군에서는 심도자술시나

Table 1. Patient Group.

	A	B	C
Dx	Acquired HD	Congenital HD	Control
AGE(yr)	23 - 67 (42.4)	1 - 23 (12.3)	2 - 26 (13.7)
PAP(mmHg)	25 - 73 (46.4±18.3)	20 - 80 (43.1±18.6)	16 - 36 (20.0±3.80)
Rp(U/m ²)	2.26 - 12.6 (8.30±4.10)	0.43 - 4.2 (0.93±0.48)	1.12 - 4.23 (2.03±1.22)
No	5	7	6
Sample No.	38	56	16

Table 3. Patient Group according to PAP.

Group	PAP(mmHg)	Pt. No.	Sample No.
1	< 30	8	28
2	30 - 60	6	44
3	> 60	4	38
Total		18	110

Table 2. Patient Profile.

No.	Group	Age	Sex	Dx	PAP (mmHg)	PAP Group	Rp (U/m ²)	Operation
1	A	46	M	AS, MR	73/19/41	C	12.3	DVR(Redo)
2	A	67	F	SBE, MR	38/11/24	B	12.6	MVR
3	A	38	F	MS	60/28/37	B	9.49	MVR
4	A	23	M	MSR	25/9/16	A	2.26	MVR
5	A	38	F	MS	36/8/17	B	4.90	MVR
6	B	20	F	VSD	35/8/10	B	0.44	Patch closure
7	B	2	M	AP Window	60/23/39	B	1.30	Patch closure
8	B	13m	M	VSD	39/9/26	B	3.30	Patch closure
9	B	21	F	PDA	31/5/18	B	1.05	Ligation
10	B	18	M	ASD, PS	20/4/8	A	0.43	Patch closure valvotomy
11	B	12m	M	ASD, PDA	80/30/59	C	3.24	Patch closure Ligation
12	B	23	F	ASD	36/11/24	B	4.20	Patch closure
13	C	2	M	Cath	17/2/10	A	1.12	-
14	C	18	M	PNX	17/10/13	A	1.40	Bleb resection
15	C	13	F	Cath	26/8/15	A	3.23	-
16	C	4	M	Cath	16/4/9	A	1.99	-
17	C	26	M	PNX	21/14/16	A	1.72	Bleb resection
18	C	19	M	PNX	23/9/15	A	2.74	Bleb resection

* PAP : pulmonary artery pressure, Rp : pulmonary vascular resistance, AS : aortic stenosis, MR : mitral regurgitation, SBE : subacute bacterial endocarditis, MS : mitral stenosis, MSR : mitral stenoregurgitation, VSD : ventricular septal defect, AP : aorticopulmonary, PDA : patent ductus arteriosus, ASD : atrial septal defect, Cath : cardiac catheterization, PNX : pneumothorax, DVR : double valve replacement, MVR : mitral valve replacement.

폐기낭 절제수술시에는 폐동맥 및 요골동맥에서 채취하였다.

각각의 혈액채취의 방법은, 8ml의 혈액을 뽑아서 EDTA와 aprotinin이 든 시험관에 넣고, 4℃에서 3000G로 15분간 원심분리한 후, 상층액을 영하 80℃에 냉동보관 하였다.

3. ET-1치의 측정

1) 혈장으로 부터 ET-1의 추출*

냉동된 혈장을 녹인 다음 0.1% trifluoroacetic acid(TFA)를 첨가하여 4℃에서 3000G로 15분간 원심분리한 후, 상층액을 SEP-COLUMN(Peninsula Laboratories, Inc., Lat. No. RIKSEPCOL-1, California)에 통과시켜서 그 용출액을 모았다.

2) 방사선 면역 측정법을 이용한 ET-1의 측정(Radioimmunoassay, RIA)*

이상의 방법으로 모은 용출액과 표준용액(human / porcine Endothelin, Peninsula Lab., 0.5 to 100pg / tube)을 분석 완충용액(assay buffer)에 섞어서 재구성하고, 여기에 항혈청(antiserum)과 ¹²⁵I human Endothelin을 넣고 부화(incubation)시킨후, goat antirabbit gamma globuline을 넣어 항체와 결합된 peptide를 침전시켰다. 이 침전물로 ET-1의 radioimmunoassay를 시행하였다.

4. 통계학적 분석

본문과 표에 나오는 ET-1치와 변수들의 값은 Mean±SD로 표시하였다. SAS Program을 이용하여 ET-1와 ET-S의 비교 및 각 군간의 ET-1치의 비교는 unpaired t test를 이용하였고, 수술 전후의 ET-1치의 비교는 paired t-test를 이용하였다. 각 변수들은 Analysis of Variance의 Sheffe's test로 다중비교(multiple comparison)를 하였으며, 선형회귀(linear regression analysis)를 이용하여 상관분석을 하였다. 유의수준은 p<0.05으로 하였다.

III. 결 과

1. 폐동맥 및 체동맥내 ET-1치의 차이

* Radioimmunoassay for Endothelin(porcine, human) (Catalog, No. RIK-6901), Peninsula Lab., Belmont, california

폐동맥혈 ET-1치(ET-P)와 체동맥혈 ET-1치(ET-S)는 전체적으로, ET-P가 2.47±3.36pg/ml이고 ET-S가 2.33±2.49pg/ml로서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p>0.05). 각 군별로는 A군이 ET-P, 3.94±5.31pg/ml, ET-S, 3.10±2.90pg/ml이었고(p>0.05), B군이 ET-P, 1.63±0.62pg/ml, ET-S, 1.99±2.45pg/ml(p>0.05), C군이 ET-P, 1.97±2.02pg/ml, ET-S, 1.72±0.77pg/ml로서(p>0.05) 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(그림 1).

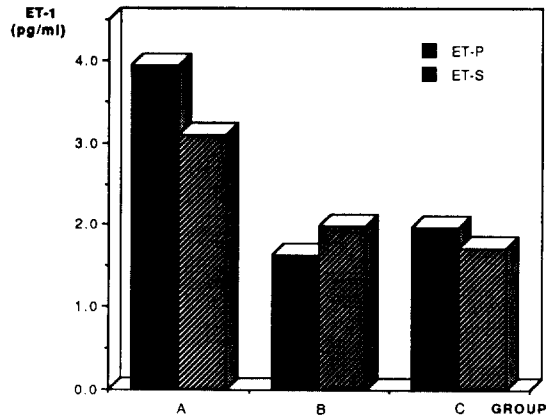


Fig. 1. ET-1 Levels in Each Group(p>0.05).

2. 각 군별 ET-1치의 차이

A군에서 ET-1의 평균치는 상당히 높았으나, 각 군간의 ET-1치는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p>0.05), (그림 1).

3. 폐동맥압에 따른 분류에 의한 군별 ET-1치의 차이

P-1군에서 ET-P, 1.64±0.94pg/ml, ET-S, 1.72±0.47pg/ml이었고, P-2군이 ET-P, 3.45±5.02pg/ml, ET-S, 1.80±0.70pg/ml, P-3군이 ET-P, 1.95±1.32pg/ml, ET-S, 3.41±4.01pg/ml로서 각 군간에 차이가 없었다(p>0.05), (그림 2).

4. 수술 전후기의 ET-1치의 변화

수술전 ET-1치의 평균이 1.64±0.84pg/ml이었고, 수술후 1시간, 6시간, 24시간의 ET-1치가 각각 3.74±2.51pg/ml, 2.94±1.28pg/ml, 2.42±1.16pg/ml로 술전과 술후 1시간에 유의한 증가를 보였고(p<0.05), 술후 24시간에 술전치와 비슷하게 되었다

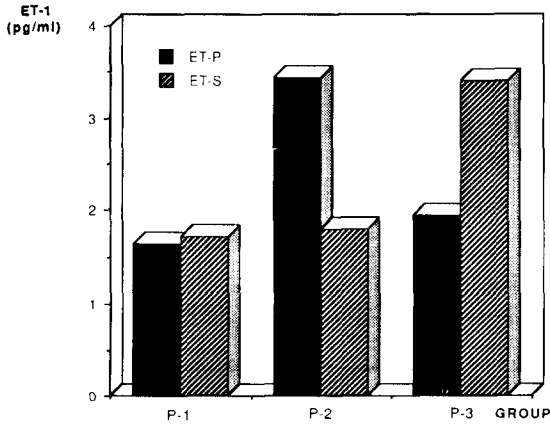


Fig. 2. ET-1 Levels in Each PAP Group($p>0.05$).

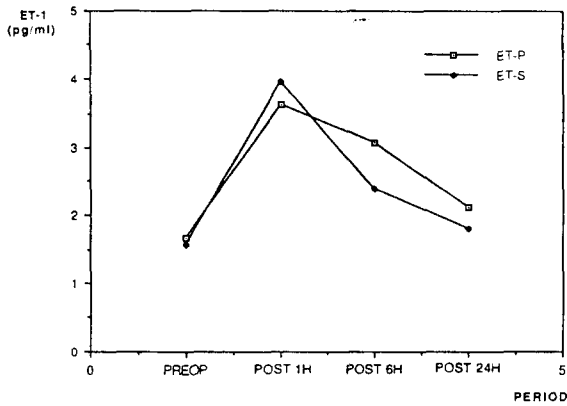


Fig. 3. Changes of ET-1 through Perioperative Period($p<0.05$).

($p<0.05$), (그림 3).

5. 혈액학적 변수들과 ET-1치와의 상관 관계

전체적으로 심박수(HR), 폐혈류량(Qp), 체혈류량(Qs), 체혈관 저항(Rs), 폐동맥압(PAP) 및 혈압(SAP) 등과는 상관이 없었고($p>0.05$), 폐혈관 저항(Rp)과 ET-S사이에 상관이 있었다($r=0.36$, $p<0.01$). 그러나, 폐혈관 저항과 ET-P사이에는 상관이 없었다($p>0.05$), (표 4, 그림 4,5).

각 군별로 세분하여 상관을 다져 보았을때, A,B,C, 군에서는 상관을 보인 변수가 없었고, P-2군에서 Qp와 ET-S, Rp와 ET-P, PAP와 ET-S, P-3군에서는 Ep와 Rs등이 상관 및 역상관의 관계에 있음을 알 수 있었다(표 5).

6. 혈중 가스 분석치와 ET-1치와의 상관 관계

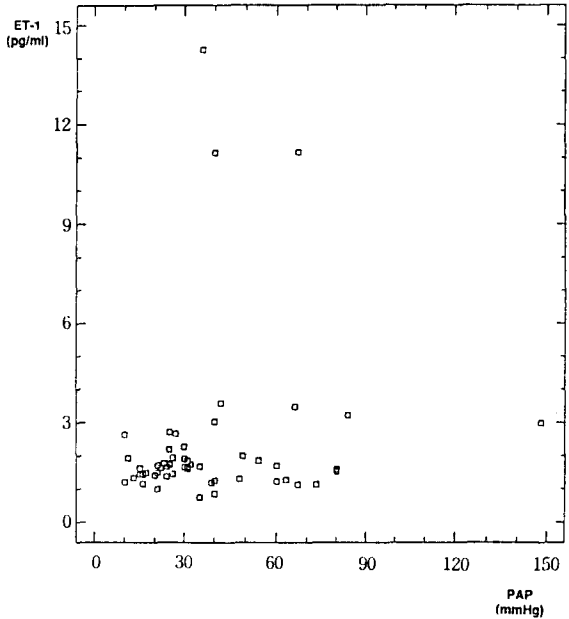


Fig. 4. Correlation between PAP and ET-S($p<0.05$).

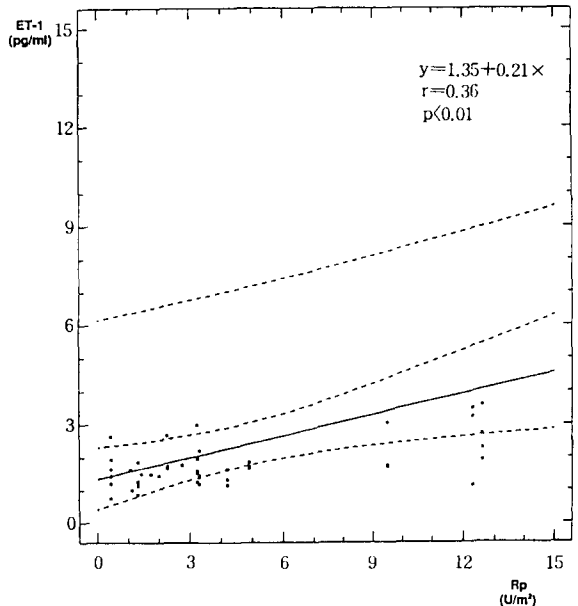


Fig. 5. Correlation between Rp and ET-S($r=0.36$, $p<0.01$).

pH, pO_2 , pCO_2 등과 상관이 없었고($p>0.05$), 폐동맥혈 산소 포화도(O_2 saturation, OS-P)와 ET-S와 사이에 역상관이 있었다($r=-0.49$, $p<0.01$), (표 6, 그림 6).

Table 4. Correlation between ET-1 and Hemodynamic Variables.

VARIABLES(Mean±SD)	ET-P	ET-S
HR 106.76±7.87회/min	NS	NS
Qp 9.13±7.87L/min/m ²	NS	NS
Qs 4.52±1.84L/min/m ²	NS	NS
Rp 4.57±4.17U/m ²	NS	r=0.36, p<0.05
Rs 18.04±10.77U/m ²	NS	NS
PAP 37.44±24.64mmHg	NS	NS
SAP 111.13±20.52mmHg	NS	NS

* NS, not significant(p>0.05) : ET-P, ET-1 level from pulmonary artery ; ET-S, ET-1 level from systemic artery ; HR, heart rate ; Qp, pulmonary blood flow ; Qs, systemic blood flow ; Rp, pulmonary vascular resistance ; Rs, systemic vascular resistance ; PAP, pulmonary artery systolic pressure ; SAP, systemic artery systolic pressure

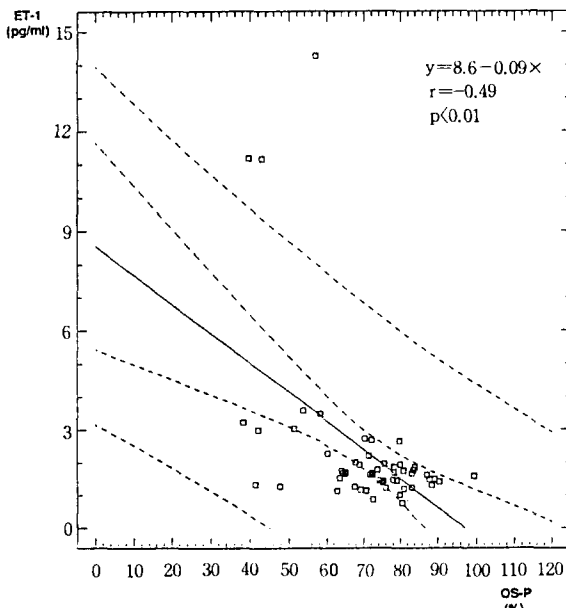


Fig. 6. Correlation between OS-P and ET-S (r=-0.49, p<0.01).

IV. 고 안

심혈관 질환의 병태생리에서 혈관벽의 긴장도(vascular tone)를 조절하는 기전의 부조화가 급성 또는 만성적인 혈압 및 혈류장애를 초래하게 되는데, 이에 는 여러가지 내분비 호르몬의 기능이 중요한 역할을

Table 5. Correlation of Variables with ET in each PAP Group.

Group	Variables	r	p
P-1	—	—	—
P-2	Qp-ET-S	-0.59	> 0.01
	Rp-ET-S	0.78	> 0.01
	Rs-ET-P	0.64	> 0.01
	PAP-ET-S	0.49	> 0.05
P-3	Rs-ET-P	0.49	> 0.05

* ET-P, ET-1 level from pulmonary artery ; ET-S, ET-1 level from systemic artery ; Qp, pulmonary blood flow ; Rp, pulmonary vascular resistance ; Rs, systemic vascular resistance ; PAP, pulmonary artery systolic pressure

Table 6. Correlation between ET-1 and Blood Gas Analysis Variables.

VARIABLES(Mean±SD)	ET-P	ET-S
pH-P 7.39±0.08	NS	NS
-S 7.44±0.07	NS	NS
pO ₂ -P 43.46±24.07mmHg	NS	NS
-S 179.18±90.37mmHg	NS	NS
pCO ₂ -P 42.61±9.26mmHg	NS	NS
-S 36.16±8.44mmHg	NS	NS
OS-P 70.60±13.86%	NS	r=-0.49, p<0.01
-S 98.52±1.50%	NS	NS

* NS, not significant(p>0.05) ; ET-P, ET-1 level from pulmonary artery ; ET-S, ET-1 level from systemic artery ; OS, O₂ Saturation ; -P, from pulmonary artery ; -S, from systemic artery

할것이라고 제시되었고^{2,3)}, 큰차에 들어 EDRF(endothelium-derived relaxing factor)^{4,5)}, ANF(atrial natriuretic peptide)⁶⁾, Endothelin^{1,7-10)} 등의 내분비 혈관역동성 물질(endogenous vasoactive substance) 들이 속속 밝혀졌다.

특히, 폐동맥의 내분비기능을 증명하는 실험으로서, Rabinovitch등은 폐동맥 고혈압을 가진 선천성 심질환자에서 폐생검을 통하여 폐동맥 내피세포들을 관찰하였는데, Heath-Edwards 분류에 따라 내피의 변화가 심할수록 내피세포들의 전자현미경상 미세구조가 발달되는 소견을 발견하여 내피세포들의 내분비 기능이 향진된 것을 증명하였고, 폐동맥 혈관내피의 변화는 혈액성분들과 분비된 혈관역동성 물질과의 비정상적 반응에 의한 것으로 추정하였다¹¹⁾. 그 이후로 최

근의 보고에서 폐동맥의 미세혈관들의 전 표면이 혈관 역동성 물질들의 생성장소인 것으로 밝혀졌다¹²⁾.

생체내에서 분비되는 ET은 극히 소량으로서 측정 이 어렵고, 그의 생체내 작용은 현재까지 명확히 밝혀져 있지 않다. ET은 ET-1,2,3의 3가지 아군으로 분류되는데 그중 ET-1이 가장 강력한 작용을 가지고 있다¹³⁾. ET-1의 전구물질인 big ET-1이 endothelin converting enzyme 에 의해 ET-1으로 전환 된다¹⁴⁾.

많은 학자들의 연구에 의해 현재까지 밝혀진 ET의 작용을 살펴 보면, ET는 생체내와 생체외(in vivo & in vitro) 실험에서 모두 강력하고, 지속적인 혈관 수축제로 증명되었다¹⁵⁻¹⁸⁾. Ryan등은 폐동맥에서 추출한 혈관 내피세포를 배양한 배지속의 ET-1이 서서히 발견되며, 지속적인 혈관 수축작용이 있음을 밝혔고¹²⁾, 또 다른 연구들에서는 ET이 관상동맥, 신동맥, 장간막동맥 등과 다른 말초동맥 들을 수축시키고, 기관지나 장의 민무늬근을 수축시키는 작용이 있다고 하였다¹⁹⁻²¹⁾. ET-1의 생체내 투여에 의한 실험에서, 심근 및 혈관 수축에 의한 혈압상승과 말초혈관저항의 증가 등이 관찰되었고, 심박출량은 관상동맥의 저항의 증가로 인하여 오히려 감소하였다^{22,23)}. 그리고, 신동맥의 수축으로 신혈류량이 현저히 감소하여 GFR의 감소와 혈중 renin치의 증가를 초래하였다²²⁾. ET-1의 혈압 상승작용은 동맥과 정맥에 공히 작용하고^{24,25)}, angiotensin II 나 Vasopressin의 작용과 유사하지만 이들보다 더욱 강력하며^{1,26)}, norepinephrine 보다는 1000 배 강하다²⁵⁾.

그러나, ET-1은 저항혈관(resistant vessel)에서의 이중작용을 가지고 있어서, 수축작용이 발생되기 이전에 짧은 혈관확장기를 보인다^{12,27,28)}. ET-1의 투여실험에서 밝혀진 바로는 소량 투여시는 혈관확장에 의한 혈류의 증가를 초래하나, 대량 투여시는 혈관을 수축시켜 혈류량을 감소시킨다^{28,29)}. 이 확장기에는 확실하지는 않으나 EDRF가 작용하는 것으로 생각된다^{12,28)}. Horgan등의 실험에서는, guinea pig lung에서 thrombin 같은 폐동맥 수축제에 대한 반응으로 ET-1이 분비되는데, 혈관벽의 긴장이 증가되어 있는 상태에서는 혈관 확장을 일으킨다고 하였다. ET-1을 주입했을때에는 주입량의 증가에 따라 폐동맥압과 폐혈관저항을 증가(dose-dependent)시킬 뿐만 아니라, 폐정맥저항을 약 10배가량 증가시키므로 폐 모세혈관

고혈압을 유발하여 폐부종을 초래한다. 그러나 폐 모세혈관의 투과성은 변화 시키지 않으며, 지속적인 폐정맥 수축은 칼슘 통로에서 칼슘을 이동시켜서 야기되는 것으로 생각된다고 하였다. ET-1에 의한 폐혈관 확장은 기저 혈관긴장도(basal vasomotor tone)에 의해 결정되는데, 특히 신생아 폐순환에서와 같이 긴장도가 높을때에 작용하게 된다¹⁹⁾.

ET-1은 심근 수축작용도 있다. 심근을 직접 자극할 뿐 아니라, 체내의 catecholamine을 분비하는 등의 두가지 기전에 의하여 심근을 수축시킨다. 그러므로, positive inotropic effect가 있으며, 그 기전은 칼슘통로와는 다른 ET-1 수용체(receptor)를 자극하여 phosphatidylinositol turnover를 증가시켜서 세포내의 유리 칼슘을 증가시킨다^{30,31)}. 생체내에서는 일시적인 심박출량, 혈압 및 전신 혈관저항을 증가시키는 것이 증명되었다³⁰⁾.

그러나, 반복투여시는 negative inotropic effect를 초래한다³²⁾.

이상에서 본 바와 같은 ET-1의 혈관수축 작용은 심혈관계 질환에 중요한 작용제이거나 혹은 매개체일 가능성을 강력히 시사하고 있다. 실제 심혈관계 질환에서 시행한 연구를 보면, 관상동맥 경축에 의한 심근 경색증이나^{14,33-37)}, 심인성 속³⁸⁾, 저산소증^{39,40)} 등에서 ET-1의 분비가 촉진되고, 급성기의 반응물질(acute phase reactant)로서 수술 등의 stress의 급성기에도 증가된다⁴¹⁾는 보고들이 있다.

관상동맥 수축과 심근의 허혈 및 경색에 관한 일련의 연구들에서 ET-1이 관상동맥 경축을 유발하고 심근경색의 병인에 관계한다고 한다^{35,36,42,43)}. 그러나 Miyauchi등은 심근경색증에서 ET-1치가 증가되나, 혈액순환 내의 ET-1은 그 농도가 약리학적 효과를 내기에 미흡한 양으로서 심근경색등의 병태생리에 직접적인 영향을 미친다기 보다는 국소적 매개물질일 것이라고 주장하였고, transforming growth factor-beta(TGF-β)와 thrombin에 의해 혈소판응집이 이루어지면 국소적 pre-proendothelin-1의 생산이 증가되어 혈중 ET-1치가 증가된다고 하였다¹⁴⁾. Toyo-oka등의 연구에서는, 관상동맥경축 시에 체순환의 혈액내에서 ET-1이 증가하나, 관상정맥동혈속의 ET-1은 감소한다. 그러나, 이 때에 측정된 ET-1치가 상당히 낮으므로 직접 경축을 유발한다기 보다 혈관경축의 전구작용을 한다고 믿어지며, 관상정맥동혈속의 ET-1이 감

소하는 것으로 미루어보아 경축이 일어나는 동안에 관상동맥 순환속에서 ET-1 분비에 대한 어떤 억제기전이 있는 것으로 추측된다. 그리고, EDRF, ANF 등의 혈관확장제가 ET-1과 길항작용이 있다고 하였다³⁴⁾.

칼슘 통로 차단제, nitro 혈관확장제, EDRF의 분비를 촉진시키는 아세틸콜린 등이 ET-1의 길항제로서의 작용에 관한 실험들에서, EDRF가 ET-1의 작용을 억제하는 것이 증명되었는데^{9,12,24,25,34,44~46)}, EDRF는 cGMP와 연관된 기전으로써 ET의 생성을 방지한다고 알려졌다⁹⁾. 아세틸콜린 투여 실험에서, 혈관으로부터 내피를 제거하거나 동맥경화증 등의 혈관내피 질환이 있을 때에는 역설적 혈관 수축(paradoxical vasoconstriction)을 일으키는 것으로 보아, 혈관내피의 박탈 혹은 기능장애로 인해 아세틸콜린에 의해 혈관내피로부터 분비가 촉진되는 EDRF의 생성이 저하되고, 이에 따른 ET-1의 작용이 관상동맥경축(coronary vasospasm)의 병인에 중요한 것으로 생각되고 있다³³⁾. Baydoun 등의 실험에서도 혈관내피에 손상을 받았을 때에 ET-1의 혈관수축작용이 증강되는 것을 밝혀 온전한 혈관내피에서는 정상적으로 이런 혈관수축작용에 저항하는 기전이 있음을 알 수 있다³²⁾. 그 외의 다른 물질들과 ET-1과의 상호작용에는 이견이 분분한데, 칼슘 통로 차단제에 의해 ET-1의 작용이 반전되고, nitroprusside 등의 nitro혈관확장제에는 영향을 받지 않는다는 주장^{15~18)}과 반대로 칼슘 통로 차단제에는 무반응이고, nitro혈관 확장제에 의해 그 수축작용이 해소된다는 주장들이 대립되고 있고^{24,25,45~48)}, 양자가 다 유효하다는 주장도 있다⁴⁴⁾.

저자들은 심질환자에서 폐동맥압의 증가와 특히, 수술후에 문제를 야기하는 발작성 폐동맥 고혈압의 발생원인과 폐순환내의 ET-1의 분비와 밀접한 관계가 있을 것으로 기대하고 본 연구를 시도하였다. 그러나, 저자들의 연구 결과에서는, ET-1은 폐동맥압의 상승과 직접 상관관계가 없었으며, 술후에 폐동맥압이 전신혈압 보다 더 높았던 발작성 폐동맥 고혈압의 발생시에 채취한 혈액에서도 ET-1의 유의한 증가를 관찰할 수 없었다. 그러므로, ET-1이 폐동맥압의 상승에 직접적으로 작용하지 않는다는 것을 알 수 있었고, 오히려, 폐동맥압이 높아지면 어떤 길항작용이 가동되어 ET-1의 분비를 억제하는 것에 대한 가능성을 유추할 수 있었다. 이상의 결과들은 Miyauchi 등의 연구에서와 같이 심혈관 질환의 매개물질이거나¹⁴⁾, Toyo-okae

등이 주장한 ET-1에 대한 억제기전의 발현³⁴⁾ 등의 가설과 부합된다.

또, 저자들의 결과에서 특이한 사실은, 폐동맥 고혈압이 있었던 P-2군 및 P-3군에서 ET-S치와 Qp, Rp, PAP 등 서로 상반된 순환계에서 상관을 보인 것인데, 이는 ET-1에 대한 억제기전의 발현이거나 혹은 ET-1이 주로 저항혈관(resistance vessel)에서 분비되므로²⁹⁾, 혈액채취부위인 주폐동맥이나 큰 폐동맥(conduit vessel) 보다도 원위부인 저항혈관에서 분비된 ET-1이 체순환에서 ET-1치가 증가한 소견으로 나타난 것이라고 볼 수 있다.

그리고, ET-1은 발작성 고혈압 시에 현저한 증가를 보이지 않았고, 각 군별 및 PAP 군별 ET-1치의 차이가 없었지만, 폐동맥압이나 저항 등이 높아져 있을 경우에 혈중농도가 다소 증가된 통계학적 유의성을 보였다. 이로써 만성적 심혈관질환자에 ET-1의 생성 및 분비가 활성화된다는 것을 유추할 수 있다.

저자들과 유사한 결론을 얻었던 연구로는, Adatia 등이 선천성 심질환 환자에서 심도자술시에 혈중 ET-1 치를 측정하여본 결과, 폐동맥고혈압이 동반된 환자들이나, 폐혈관저항이 높은 환자들에서 대조군에 비하여 유의한 증가를 보이지 않아, ET-1이 폐혈관수축에 직접 관여하는 순환물질이 아니고, 국소적으로 내피세포에 중요한 조절기능을 하는 것으로 생각된다고 하였다⁴⁹⁾. 그러나, Yoshibayashi 등은 폐동맥 고혈압시에 ET의 역할에 대한 연구에서, 폐동맥 고혈압이 있는 환자에서 우심실과 폐동맥 사이 그리고 폐동맥과 폐정맥 사이에서 ET치의 유의한 증가를 관찰하여 폐동맥 고혈압의 병태생리에 ET의 역할가능성을 시사하였고, 좌우 단락으로 인하여 ET치가 증가된다고 하여⁵⁰⁾, 저자 및 Adatia 등과 다른 결과를 보고하였으나 ET-1치만 분리 측정된 것이 아니므로 향후 더 연구하여야 할 과제로 생각된다.

폐동맥의 ET-1에 대한 반응성을 연구한 실험들을 보면, ET-1의 생체투여 동물실험에서 폐동맥혈관이 체동맥혈관보다 ET-1에 대한 반응성이 낮아서 폐혈관저항은 변화가 없으나, 전신혈압과 저항을 저하시키고⁵¹⁾, ET-1이 폐순환을 통해서 제거되므로 순환성 호르몬이라기 보다는 국소적 혈관수축제이며 그 효과도 기저혈압의 상태에 따라 수축과 이완의 변화가 있다고 하여⁵²⁾, 아직 확실한 결론을 내리기가 어렵다.

저자들의 연구결과로는 가스분석치에서 폐동맥혈

저산소증시와 수술후에 ET-1의 증가를 보여 다른 연구들의 결과^{39-41,53)}와 부합되는 소견을 보였다. Shirakami등은 폐포 저산소증을 유발한 동물실험에서 ET-1치의 유의한 증가를 관찰하여 폐포 저산소증의 병리에 ET-1이 직접 관여한다고 하였으나⁵³⁾, 그 반대로, Hasunuma등은 유도된 저산소 폐동맥 수축(hypoxic pulmonary vasoconstriction)에 ET-1을 투여하여 혈관확장을 유발하였으므로 ET-1은 강력한 폐동맥 확장제라고 주장하였다⁵⁴⁾. Perreault등은 폐동맥 혈관 확장 및 수축의 작용이 다 있는데, 소량의 ET-1에서 혈관 확장이 일시적으로 일어나고 대량 투여시는 강력하고 지속적인 수축작용이 일어난다고 하였다²⁸⁾.

이상의 결과들에서 보듯이, ET-1은 혈관 긴장도의 조절이나 심혈관 및 기타의 생체 병리에 중요한 물질임이 분명하다. 그러나, ET-1은 매우 다양하고, 서로 상반된 작용들을 보이고 있어서 ET-1의 생체내 작용이나 심혈관 질환의 발병에 관한 역할을 한마디로 단정하기는 어렵다. 뿐만 아니라, 생체내의 여러 다른 혈관역동성 물질들이나 호르몬들과 밀접한 연관을 가지고 있어서 이들과의 상호 작용에 의해 더욱 다양한 효과를 나타내는 것으로 생각된다. 향후 이런 문제들에 대한 연구가 ET-1의 생체내 작용을 정확하게 밝히는 길이 될 것이다.

V. 결 론

1. 동일 환자에서 폐동맥과 체동맥 간의 ET-1치의 유의한 차이는 없었다.
2. 각 환자군 간에 ET-1치의 유의한 차이는 없었다.
3. 각 PAP군 간에도 ET-1치의 유의한 차이가 없었고, 발작성 폐동맥 고혈압시에도 ET-1치의 증가가 없는 것으로 보아 폐동맥압의 상승과 ET-1과는 직접적인 관련이 없는 것으로 보인다.
4. 개심술후 ET-1치는 술후 1시간에 약간 상승하였다가 점점 감소하여 술후 24시간에 술전치와 비슷하게 된다.
5. ET-1치는 폐혈관 저항과 통계학적으로 유의한 상관성이 있으며, 혈중 산소 포화도와는 역상관 관계에 있다. 그 외의 다른 혈액학적 변수 및 혈액가스 분석치와는 유의한 상관성이 없었다.

REFERENCES

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al : *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature* 332 : 411-415, 1988
2. Maseri A, Severi D, De Nes W, et al : *Variant angina : One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia : Pathogenic mechanisms, estimated incidence and clinical and coronary angiographic findings in 138 patients. Am J Cardiol* 42 : 1019-1035, 1978
3. Brenner B, Troy J, Ballermann B : *Endothelium-dependent vascular response. J Clin Invest* 84 : 1373-1378, 1989
4. Furchgott RF : *Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle cells. Circ Res* 53 : 557-573, 1983
5. Luscher T, Yang Z, Diederich D, Buhler F : *Endothelium-derived vasoactive substances : potential role in hypertension, atherosclerosis, and vascular occlusion. J cardiovas Pharmacol* 14 : (Suppl. 6) : S63-S69, 1989
6. De Bold A, Borenstein H, Veress A, Sonnenberg H : *A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci* 28 : 89-94, 1981
7. Highsmith RF, Pang DC, Rapoport RM : *Endothelial cell-derived vasoconstrictors : mechanism of action in vascular smooth muscle. J Cardiovas Pharmacol* 13 : (Suppl. 5) : S36-S44, 1989
8. Goetz KL, Wang BC, Madwed JB, Zhu JL, Leadley RJ Jr. : *Cardiovascular, renal, and endocrine responses to intravenous endothelin in conscious dogs. Am J Physiol* 255 : 1064-1068, 1988
9. Boulanger C, Luscher TF : *Release of endothelin from the porcine aorta : Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. J Clin Invest* 85 : 587-590, 1990
10. Yoshizumi M, Kurihara H, Sugiyama T, et al : *Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultured endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun* 161 : S59-S64, 1989
11. Rabinovitch M, Bothwell T, Hayakawa BN, et al : *Pulmonary artery endothelial abnormalities in*

- patients with congenital heart defects and pulmonary hypertension: Correlation with light with scanning electron microscopy and transmission electron microscopy. *Lab Invest* 55 : 632–653, 1986
12. Ryan US, Glassberg MK, Nolop KB : *Endothelin-1 from pulmonary artery and microvessels acts on vascular and airway smooth muscle. J Cardiovasc Pharmacol* 13(Suppl. 5) : S57–S62, 1989
 13. Inoue A, Yangisawa M, Kimura S, et al : *The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 2863–2867, 1989
 14. Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomizawa T, et al : *Increased plasma concentration of endothelin-1 and big endothelin-1 in acute myocardial infarction. Lancet* 2 : 53–54, 1989
 15. Tomobe Y, miyauchi T, Saito A, et al : *Effect of endothelin on the renal artery from spontaneously hypertensive Wistar Kyoto rats. Eur J Pharmacol* 152 : 373–374, 1988
 16. D'Orleans-Juste P, Finet M, de Nucci G, Vane JR : *Pharmacology of endothelin-1 in isolated vessels: Effect of nicardipine, methylene blue, hemoglobin and gossypol. J Cardiovasc Pharmacol* 13 (Suppl 5) : 19–22, 1989
 17. Han SP, Trapani AJ, Fok M, Westfall TC, Knuepfer MM : *Effects of endothelin on regional hemodynamics in conscious rats. Eur J Pharmacol* 159 : 303–305, 1989
 18. Minkes RF, MacMillan LA, Bellan JA, Kerstein MD, McNamara DB, Kadowitz PJ : *Analysis of regional responses to endothelin in the hindquarter vascular bed of cats. Am J Physiol* 256 : H598–H602, 1989
 19. Horgan MJ, Pinheiro JMB, Malik AB : *Mechanism of endothelin-1 induced pulmonary vasoconstriction. Circ Res* 69 : 157–164, 1991
 20. Le Monnier de Gouville AC, Lippton HL, Cavero I, Summer WR, Hyman AL : *Endothelin: a new family of endothelium-derived peptides with widespread biological properties. Life Sci* 45 : 1499–1513, 1989
 21. Secrest RJ, Cohen ML : *Endothelin: Differential effects in vascular and nonvascular smooth muscle. Life Sci* 45 : 1365–1372, 1989
 22. Miller WL, Redfield MM, Burnett JC Jr. : *Integrated cardiac, renal, and endocrine actions of endothelin. J Clin Invest* 83 : 317–320, 1989
 23. Karwatoska-Prokopczuk E, Wennmalm A : *Effects of endothelin on coronary flow, mechanical performance, oxygen uptake, and formation of purines and on outflow of prostacycline in the isolated rabbit heart. Circ Res* 66 : 46–54, 1990
 24. Luscher TF, Yang Z, Tschudi M, et al : *Interaction between endothelin-1 and EDRF in human arteries and veins. Circ Res* 66 : 1088–1094, 1990
 25. Fortes ZB, de Nucci B, Garcia-Leme J : *Effects of endothelin-1 on arteriols and venules in vivo. J Cardiovasc Pharmacol* 13(Suppl. 5) : S200–S201, 1989
 26. Vierhapper H, Wagner O, Nowotny P, Waldhauser W : *Effect of endothelin-1 in man. Circulation* 81 : 1415–1418, 1990
 27. Hoffman A, Grossman E, Ohman KP, Marks E, Keiser HR : *Endothelin induces an initial increase in cardiac output associated with selective vasodilation in rats. Life Sci* 45 : 249–255, 1989
 28. Perreault T, De Marte J : *Endothelin-1 has a dilator effect on neonatal pig pulmonary vasculature. J Cardiovasc Pharmacol* 18 : 43–50, 1991
 29. Kiowski W, Luscher T, Linder L, Buhler F : *Endothelin-1 induced vasoconstriction in humans: Reversal by calcium channel blockade but not by nitrovasodilators or EDRF. Circulation* 83 : 469–475, 1991
 30. Li K, Stewart DJ, Rouleau JL : *Myocardial contractile actions of endothelin-1 in rat and rabbit papillary muscles: Role of endocardial endothelium. Circ Res* 69 : 301–312, 1991
 31. Masaki T : *The discovery, the present state, and the future prospect of endothelin. J Cardiovasc Pharmacol* 13(Suppl. 5) : S1–S4, 1989
 32. Baydoun AR, Peers SH, Cirino G, Woodward B : *Effects of endothelin-1 on the rat isolated heart. J Cardiovasc Pharmacol* 13 : (Suppl. 5) : S193–S196, 1989
 33. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al : *Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. New Eng J Med* 315 : 1046–1051, 1986
 34. Toyooka T, Aizawa T, Suzuki N, et al : *Increased plasma level of endothelin-1 and coronary*

- spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris. *circulation* 83 : 476–483, 1991
35. Kurihara H, Yoshizumi M, Sugiyama T, et al : *The possible role of endothelin-1 in the pathogenesis of coronary vasospasm. J Cardiovasc Pharmacol* 13(Suppl. 5) : S132–S137, 1989
 36. Matsuyama K, Yasue H, Okumura K, et al : *Increased plasma level of endothelin-1-like immunoreactivity during coronary spasm in the patient with coronary spastic angina. Am J Cardiol* 68 : 991–995, 1991
 37. Stewart JT, Nisbet JA, Davies MJ : *Plasma endothelin in coronary venous blood from patients with either stable or unstable angina. Br Heart J* 66 : 7–9, 1991
 38. Cernacek P, Stewart DJ : *Immunoreactive endothelin in human Plsam : marked elevations in patients in cardiogenic shock. Biochem Biophys Res Commu* 161 : 562–567, 1989
 39. Rubayani GM, Vanhoutte PM : *Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium. J Physiol(Lond)* 364 : 45–56, 1985
 40. De Mey JH, Vanhoutte PM : *Anoxia and endothelium dependent reactivity of the canine femoral artery. J Physiol(Lond)* 335 : 65–74, 1983
 41. Saito T, Yanagisawa M, Miyauchi T : *Endothelin in human circulating blood : Effect of major surgical stress. Jpn J Pharmacol* 49 : 215–1989, Cited from Miyauchi et al(14)
 42. Clozel JP, Clozel M : *Effects of endothelin on the coronary vascular bed in open-chest dogs. Circ Res* 65 : 1193–1200, 1989
 43. Neubeur S, Ertl G, Pulzer F, et al : *Effects of endothelin-1 in the isolated heart under ischemic and cardioplegic conditions. J Cardiovasc Pharmacol* 16 : 804–811, 1990
 44. Vanhoutte PM, Auch-Schwelk W, Boulanger C, et al : *Does endothelin-1 mediate endothelium-dependent vasoconstrictions during anoxia? J Cardiovasc Pharmacol* 13 : (Suppl. 5) : S124–S128, 1989
 45. Yang Z, Buhler FR, Diederich D, Luscher TF : *Different effects of endothelin-1 on cAMP and cGMP mediated vascular relaxation in human arteries and veins : comparison with norepinephrine. J Cardiovasc Pharmacol* 13 : (Suppl. 5) : S129–S131 1989
 46. Wallnofer A, Weir S, Ruegg U, Cauvin C : *The mechanism of action of endothelin-1 as compared with other agonists in vascular smooth muscle. J Cardiovasc Pharmacol* 13(Suppl. 5) : S23–S31 1989
 47. Watanabe T, Kusumoto K, Kitayoshi T, Shimamoto N : *Positive inotropic and vasoconstrictive effects of endothelin-1 in vivo and in vitro experiments : Characteristics and role of 1-type calcium channels. J Cardiovasc Pharmacol* 13(Suppl. 5) : S108–S111, 1989
 48. Chabrier PF, Auguet M, Roubert P, et al : *Vascular mechanism of action of endothelin-1 : Effect of calcium antagonist. J Cardiovasc Pharmacol* 13(Suppl. 5) : S218–S219, 1989
 49. Adatia I, Barrow S, Ritter J, Haworth SG : *Vasoactive mediators in children with pulmonary hypertensive congenital heart disease. Ped Cardiol* 12 : 259, 1991
 50. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, et al : *Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects : Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. Circulation* 84 : 2280–2285, 1991
 51. Lipton HL, Pellete A, Cairo J, et al : *Endothelin produces systemic vasodilation independent of the state of consciousness. Peptides* 10 : 939–943, 1989
 52. De Nucci G, Thomas R, D'Orleans-Juste P, et al : *Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacycline and EDRF. Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 9797–9800, 1988
 53. Shirakami G, Nakao K, Saito Y, et al : *Acute pulmonary alveolar hypoxia increases lung and plasma endothelin-1 levels in consciuos rats. Life Sci* 48 : 969–976, 1991
 54. Hasunuma K, Rodman DM, O'Brien RF, McMurtry IF : *Endothelin causes pulmonary vasodilation in rats. AM J Physiol* 259 : H48–H54, 1990