

# 폐순환의 혈관운동 조절

— 저산소성 폐혈관수축을 중심으로 —

고려대학교 의과대학 내과학교실

유 세 화

## Vasomotor Regulation of the Pulmonary Circulation — Focus on the Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction —

Se Hwa Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea University Medical College, Seoul, Korea

### 서 론

정상상태에서는 폐혈관저항은 매우 낮으며, 이는 폐혈관이 해부학적으로 단면적이 매우 넓고, 혈관의 유순도가 매우 큰것에 기인 한다. 폐혈관저항은 중력, 폐포압, 신경자극, 여러종류의 혈관활성 물질등에 의하여 영향을 받으나 이들은 정상 폐순환을 조절하는데는 크게 중요하지 않다고 알려져 있다. 반면 국소적인 저산소증에 의한 폐혈관저항의 증가는 폐순환의 중요한 조절 작용을 한다<sup>1,2,3</sup>. 1946년 저산소증에 의하여 폐혈관수축이 온다는 것이 알려진 이래<sup>4</sup>, 가장 강력한 혈관 수축을 초래하는 저산소증의 폐혈관수축 기전에 대하여는 그간의 활발한 연구에도 불구하고 그 기전이 불분명하다. 이기전을 밝힐 수 있다면 폐순환에 대한 이해는 물론 더 나아가 여러종류의 폐질환을 치료하는 데에 획기적인 돌파구가 될 가능성이 많다. 대부분의 폐질환에서 국소적 혹은 전반적인 폐산소 분압의 저하가 오므로 이를 규명한다면 많은 폐질환의 경과를 변화시킬 수 있을지도 모르기 때문이다<sup>5</sup>. 본 종설에서는 폐순환에 대한 혈관운동 조절과 특히 저산소성 폐혈관 수축에 대한 최근의 연구결과와 가설등을 소개하고자 한다.

#### 1. 신경성 조절 (Nervous Control)

혈관운동 반응은 중추신경과의 연결이 단절된 상태에

서 인공관류액으로 유지시킨 폐, 혹은 혈관에서도(유리 폐 관류 모형등) 관찰할 수 있으며, 최근에는 심장-폐이식후에도 관찰되므로<sup>6</sup> 신경 반사보다는 폐고유의 혈관 조절 기능이 일차적인 역할을 하리라 생각된다<sup>7</sup>. 그러나 폐동맥, 정맥에는 교감신경 및 부교감신경이 풍부하게 분포되어 있어 그 존재만으로도 신경성조절이 있으리라 하는 것을 가정할 수 있다. 교감신경이나 부교감신경의 전기자극에 의한 혈관반응은 매우 복잡적이고 또 이러한 자극에 의한 반응을 정상상태에서의 반응에 적용이 가능한가에 대해서는 문제점이 있다. 그러나 적절한 신경차단제 및 신경자극을 통하여 알려진 바로는 스트레스상태에서만 교감신경계가 폐혈관의 긴장도를 조절하는 역할을 하지만 부교감 신경계는 어느경우에도 폐순환의 조절에는 기여하지 않는다<sup>1</sup>. 결론적으로 정상 성인에서는 자율신경계가 폐순환에 미치는 영향은 아주 적은 것으로 알려져 있다. 교감신경 분포는 폐혈관 평활근에  $\alpha$ ,  $\beta$  교감신경 수용체가 존재하며  $\alpha$ 수용체가 수적, 질적으로 우세하다.  $\alpha$ 수용체자극제는 혈관수축을,  $\beta$ 수용체는 혈관확장을 일으킨다. 혈관운동 반사가 폐순환에 몇가지 반사적 효과를 나타내는데 전신적인 감압반사(depressor reflex)가 미주신경을 통하여 나타나고, J반사(J reflex), Bainbridge 반사등이 특수한 실험환경에서 유발되어<sup>2,7,8</sup>, 폐순환도 신체의 조절 기능의 일환으로 신경계와 복잡하게 연결되어 있는 것으로 생각되나 이들이 자연상태에서 어떤 역할에 하는가에 대해서는 아

직 잘 알려져 있지 않다.

## 2. 약리 물질 (Pharmacological Agents)

자연적으로 존재하는 여러 종류의 체액성 매개물질들 (humoral agents)이 폐혈관에 수축 혹은 확장 반응을 일으킨다. 이들에 관한 지식들은 대부분 동물실험에서 얻어진 것이며, 또한 다량을 (약리적 용량) 사용하여 얻은 결과이기 때문에 이 결과를 사람에게 적용하는 데는 제한점이 있다. 혈관수축제로는 catecholamines, angiotensin, histamine, prostaglandin  $F_2\alpha$ , fibrinopeptide 등이 알려져 있고, 혈관확장제로는 isoproterenol, prostacyclin, acetylcholine (미리 수축시킨 혈관에서만 작용을 나타낸다) 등이 알려져 있다<sup>9)</sup>.

### 1) 혈관수축제

Norepinephrine과 phenylephrine은 강력한  $\alpha$ 수용체 자극제로서 폐혈관 수축을 일으킨다.  $\alpha$ ,  $\beta$  교감신경 자극제인 epinephrine은 혈관수축 작용도 더 약하고 경우에 따라서는 혈관확장을 일으킨다.

Angiotensin II는 8펩티드로서 전환효소에 의하여 폐에서 생성되며 일반적으로 폐혈관수축을 일으킨다. 소량 ( $0.03 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )으로도 체혈관에는 영향이 없이 폐동맥압을 상승시키는데 충분하다.

Histamine은 훨씬 더 다양한 반응을 일으킨다. 종에 따라, 실험방법에 따라 차이가 있기는 하나 대체로 저산소증과 마찬가지로 폐혈관수축작용과 체순환 확장제로 작용한다. 한때는 폐순환을 조절하는 중요한 국소 매개물질로 주목을 받기도 했으나 그 확증은 많이 감소하였다<sup>10)</sup>. 폐혈관수축은  $H_1$ 수용체에 의해서, 혈관확장은  $H_2$ 수용체로 중개된다고 알려져 있다.

Serotonin은 일부 동물의 비만세포에서 발견되는 혈관수축성 아민이다. 장내의 enterochromaffin cell에서 트립토판으로부터 합성된다. 이들 세포에서 유리된 serotonin은 대부분 간에서 대사되고, 여분은 폐순환의 내피세포에서 거의 완전히 제거된다. Histamine은 폐동맥과 정맥에 영향을 주는 것과는 달리 serotonin은 전모세혈관 (precapillary)만 수축 시킨다.

### 2) 혈관확장제

혈관확장제들의 확장효과는 폐혈관의 초기 긴장도 (수축상태)에 달려 있다. Acetylcholine은 정상 폐순환에서는 혈관확장 효과가 없으나, 혈관긴장도가 증가된 경우에는 즉각적인 혈관확장을 일으킨다 ( $0.1 \text{mg}/\text{kg}/$

min : 정맥 주사시).

Bradykinin은 angiotensin I을 II로 전환시키는 같은 효소에 의하여 비활성화되는 폐혈관확장제이다. bradykinin이 체순환을 조절하는 역할에 대해서는 불확실하나 prostaglandin 같은 매개물질을 필요로 한다고 알려져 있다.

### 3) 혈관활성 Prostaglandin, Leukotrienes

여러 화학매개물질중 전 조직에 존재하고, 가장 다양한 생물학적 활성을 지닌 생성물들로 인해 아라키돈산 생성물은 폐혈관저항에 다양한 효과를 나타낸다. Cyclooxygenase 경로를 통해서 생성되는 prostaglandin 들은 다양해서 일부는 폐혈관수축 작용을 나타낸다 ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_2\alpha$ , thromboxane  $A_2$ ). 한편 폐혈관 확장제로는 PGE,  $\text{PGI}_2$ ,  $\text{PGE}_2$  (성인의 폐혈관은 수축시키고, 신생아의 폐혈관은 확장 시킨다) 등이 알려져 있으며 prostaglandin 이 kallidin, histamine, isoproterenol 등에 의한 폐혈관반응의 중간 매개물이라는 의심이 높다. 또한 prostaglandin에 의한 폐혈관확장과 thromboxane  $A_2$  등에 의한 폐혈관 수축의 균형이 정상폐순환의 낮은 저항 (긴장도)을 결정하고 기여 한다고 생각된다. 혈류역학적 요인같은 기계적인 요인도 prostaglandin의 유리 및 내피세포의 protaglandin 대사에 영향을 준다.

Lipoxygenase 경로가 발견된 후 lipoxygenase 대사물이 저산소성 폐혈관수축의 중개물질이라는 가설이 제기되고 있으며 많은 실험연구가 있어 왔다. 여러가지 자극으로 폐안에서 leukotriene이 합성된다. 폐동맥 세포, 특히 외피층으로부터 leukotriene이 합성된다. 이들은 정상상태의 동물 뿐 아니라 분리된 폐, 분리된 폐동맥에서도 혈관수축을 일으킨다<sup>11)</sup>.

## 3. 호흡가스 및 pH

급성 저산소증은 강력한 폐혈관 수축제로서, 사람에게서는 좌심방압이나 심박출량에 영향을 주지 않고 폐동맥압을 상승시킨다. 심한 산혈증이 폐혈관 수축을 초래하듯 심한 알칼리혈증은 혈관 확장을 초래한다. 저산소증과 산혈증과의 상호관계는 폐포환기가 저하되어 국소 산혈증과 저산소증이 있을때 중요하며 상호 협동작용이 있다<sup>12)</sup>.

### 1) 저산소성 폐혈관 수축의 기전

급성 저산소증이 폐혈관수축을 일으키는 것은 잘 알려

저 있으나 아직도 그 기전이 확실히 밝혀지지 않아 폐순환중 가장 활발한 연구영역의 하나로 남아 있다.

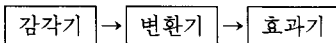
저산소성 혈관수축은 환기·관류 관계를 조정하여 동맥혈 산소분압을 유지시키는 가장 중요한 기전이고 합목적적이라는 데는 이견이 없다. 일찌기 Fishman이 제기 하였던 두질문<sup>7)</sup> - (1) 저산소증이 혈관수축을 일으키는 기전은? (2) 저산소증으로 수축을 일으키는 폐혈관 부위는? - 중 두번째 질문은 미소천자법(micropuncture technique)을 사용하여 전모세혈관 부위(precapillary)의 폐동맥으로 밝혀졌다<sup>13)</sup>. 첫번째 질문에 답하기 위해 고려해야할 사항은 다음과 같다<sup>14)</sup>.

### ① 종에 따른 차이점

이제까지의 동물 실험에서 모든 종에서 저산소성 폐혈관 수축이 관찰되고 있다. 사람에서는 폐포 산소 분압이 60 mmHg 이하가 되면 폐동맥압이 상승하며, 1측폐에만 저산소증을 유발시켰을때 폐포 산소 분압이 50 mmHg로 저하되면 폐저항은 약 50% 정도 증가한다<sup>15)</sup>. 어떤 동물은 저산소증에 대해 특히 강력한 반응을 보이는데 coati mudis(곰의 일종), ferret(흰담비), 송아지, 돼지등은 강력한 반응을 보이고, hamster는 쥐(rat)보다는 확실히 반응이 약하다<sup>16)</sup>. 종속에 따른 차이 뿐 아니라 동물의 나이, 성별, 발육환경(저산소증 혹은 고산소증에 노출여부등)에 따라서도 저산소성 폐혈관수축은 영향을 받으므로 실험결과를 비교할 때에 주의해야 한다.

### ② 저산소성 혈관수축의 모형(Model)

체순환에서는 저산소증시 호기성 대사(aerobic metabolism)의 영향으로 ATP 생성이 감소되어 혈관확장을 초래한다. 그러나 폐순환에서는 역설적으로 혈관수축을 일으키기 때문에 저산소증에 의한 혈관수축의 기전을 설명하기위하여 일반적으로 다음의 모형이 가장 많이 사용되고 있다<sup>14)</sup>.



**감각기(Sensor)** : 폐의 세포중 산소분압을 감지하는 한종류 혹은 여러 종류의 세포 혹은 구조가 필요하다. 세포의 종류나 그 정확한 위치는 알려져 있지 않으나 혼합 정맥 산소분압 보다는 폐포의 산소분압이 더 효과적인 자극인 것으로 보아 감각기는 폐포-모세혈관(alveolar-capillary) 구역에 존재 하리라 추정된다. 이 모형에서는 폐 모세혈관은 저산소증으로 수축을 일으키

지 않으므로 저산소증의 신호를 폐동맥으로 전달하는 전달 과정이 필요하다.

산소농도에 예민한 세포나 구조에 대한 연구에는 큰 진전이 없으나 혈관수축의 정도가 PAO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>와 상관 이 있고 동일한 산소 분압에서도 여러요인들에 의해 그 반응도가 달라진다는 것이 알려져 있다. 즉 산혈중, 적혈구, prostaglandin, KCl, antiotensin II, Ca<sup>++</sup>등은 저산소성 혈관수축을 증가시키거나 둔화시킬 수 있으며, 이들이 직접 감각기에만 영향을 주는 것인지 혹은 변환기, 효과기 모두에게 영향을 주는 것인지 확실하지 않다. 다만 저산소성 혈관 수축이 이러한 상반되는 여러 요인들의 총합(sum vector)이라고 생각할 수 있다. 이들 계통을 실험적으로 더욱 세분화시켜 분리시키면 이 복잡한 계통을 이해할 수 있을 것이다.

**변환기(Transducer)** : 감각기와 효과기가 동일한 해부학적 구조가 아니라면(가능성이 있는 가설임) 이 신호를 전달하는 체액성 매개물질과 같은 변환기가 필요하다. 저산소성 혈관수축이 매개물질을 필요로 하는지 혹은 산소에 예민한 혈관평활근의 특정 부위에 직접 작용하는 지는 아직 확실하지 않다<sup>2,5,9,14,17)</sup>. 저산소성 혈관수축의 매개물질로서의 요건은 Fishman에 의하여 제기 된바 있다<sup>9)</sup>. 즉 (1) 매개물질 혹은 그 전구물질은 반드시 폐에 존재해야 한다. (2) 매개물질의 근원은 급성 저산소증때에 그 매개체에 쉽게 도달 할 수 있도록 저항을 일으키는 혈관에 대하여 전략적으로(인접하여) 위치해야 한다. (3) 매개물질의 효과는 제기된 매개물질을 폐혈관에 작용시킬때 나타나는 것과 반드시 유사하여야 한다. (4) 매개물질을 활성화 시키고, 비활성화시키는 기전이 반드시 있어야 한다. (5) 매개물질에 의하여 일어나는 가압반응을 변형 시키는 물질은 외부에서 투여한 매개물질에 대한 반응에서도 반드시 유사한 효과를 나타내야 한다. (6) 약리물질등에 의해서 매개물질을 저해하거나 소진시키면 저산소성 반응은 반드시 저하되어야 한다. 지난 십여년간 여러종류의 매개물질이 후보로 등장하였으나 histamine, serotonin, norepinephrine, angiotensinII, 혈관수축성 prostaglandin 등은 그 자격을 상실 하였다<sup>14)</sup>.

**효과기(Effector)** : 분리된 말초동맥의 절편이나 혈관륜(ring)은 산소분압이 저하되면 이완된다. 최근에 미소천자법을 이용하여 저산소증이 폐혈관의 평활근세포의 세포막 탈분극을 초래하는 것이 알려졌다. 또한 소폐

동맥에서 산소분압을 저하시킨 관류액으로 혈관 평활근의 수축과 세포막 탈분극을 초래하고, 이양자가  $Ca^{++}$  차단제로서 저해받는 것을 증명하였다<sup>18)</sup>. 이로써 혈관벽의 구성요소가 감각기 및 효과기로 작용할 수 있다는 것이 증명되었다. 그러나 이러한 실험으로 저산소증이 폐혈관 평활근에 직접 작용하는지, 매개물질을 필요로 하는가는 판별하지 못하였다.

### ③ 저산소성 폐혈관수축 기준의 가설들

첫번째 가설은 폐의 어떤 세포로부터 특이한 폐동맥 수축 물질이 유리된다는 것이다. Rubanyi와 Vanhoutte가 저산소증시 관상동맥의 내피세포로부터 혈관 수축제의 유리를 보고 하였으나 그 성상에 대해서는 불확실하고 더 알려진 것이 없다<sup>19)</sup>.

강력한 혈관 수축제인 endothelin은 저산소증시 생성이 증가 되지도 않고 그 작용시간이 늦고 효과가 오래 지속되는 것이 저산소성 혈관수축이 신속히 나타나고 신속히 소실되는 것과 맞지 않아 가능성이 아주 적다<sup>20,21)</sup>. 또 다른 가설은 저산소증이 폐의 어떤 세포로부터 폐동맥 확장물질의 유리를 저하시켜 결과적으로 폐혈관수축을 일으킨다는 것이다. 최근 혈관내피세포에서 분비되는 내피세포-기원 확장물질(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)이 저산소성 혈관수축에 관여한다는 보고가 많이 있으며, EDRF의 합성을 저해시켜 저산소성 폐혈관수축을 변형시킬 수 있는 것이 보고 되었으며 많은 연구가 진행되고 있다<sup>22,23,24)</sup>.

매개물질을 전제로한 또 다른 가설은 위의 두가지를 종합한 것으로 폐의 한세포가 혈관수축제를 다른 한 세포는 혈관확장제를 분비하여 양자의 균형으로 폐혈관의 저항이 결정된다는 것이다. 폐의 내피세포에 분비되는 prostaglandin과 leukotriene 이 그 후보로 제기 되었으나 아직 불확실 하다<sup>25)</sup>.

폐로부터의 어떤 특이 매개물질의 확정적인 근거가 없으므로, 한편으론 저산소증이 폐혈관의 평활근에 직접적인 영향으로 폐혈관을 수축할 가능성이 가설로 제기 되었다. 즉 산소 자체의 영향보다는 산소농도의 변화로 세포의 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)가 달라지고 이로인해 혈관수축이 올 수 있다는 가설이다. 그러나 ATP 농도의 감소는 폐혈관수축과 무관하며 일시적이므로 이 역시 근거가 희박하다. 세포내의 산소감각기로 cytochrome P 450의 역할이 제기되기도 하였으나 이 역시 지지를 잃고 있다<sup>14)</sup>.

## 맺 음 말

결국 이제까지도 폐순환에 가장 큰 조절기능인 급성 저산소증에 의한 폐혈관의 수축을 일으키는 기전은 불분명하다. 그러나 가장 핵심적인 역할을 하는 폐혈관 평활근(체동맥에서도 비슷할 것이다)의 수축에 관련된 전기생리학적 연구의 진전으로 평활근수축을 일으키는 기전은 많이 규명되고 있다. 혈관내피세포의 구조, 기능과 더불어 이 두 세포를 연결시키는 기전도 규명될 것으로 기대된다.

## REFERENCES

- 1) Murray J: The Normal Lung, p 159, 2nd Ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1986
- 2) Fishman AP: Vasomotor regulation of the pulmonary circulation. *Annu Rev Physiol* 42:211, 1980
- 3) Rodman DM, Yamaguchi T, O'Brien RF, McMurtry IF: Hypoxic contraction of isolated rat pumonray artery. *J Pharmacol Exp Ther* 248:952, 1989
- 4) Von Euler US, Liljestrand G: Observation on the pulmonary arteria blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scan* 12:301, 1946
- 5) Robin ED: Some basic and clinical challenges in the pulmonary circulation. *Chest* 81:357, 1982
- 6) Robin ED, Theodore J, Burke CM, Oesterle SN, Fowler MB, Jamieson SW, Baldwin JC, Morris AJ, Hunt SA, Vankessel A, Stinson EB, Shumway NE: Hypoxic pulmonary vasoconstriction persists in the human transplanted lung. *Clin Scien* 72:283, 1987
- 7) Fishman A: The normal pulmonary circulation. In Fishman A (Ed) *Pumonary diseases and disorders*, 2nd Ed. p 975, New York, Mc Graw-Hill, 1988
- 8) Widdicombe JG and Sterling GM: The autonomic nervous system and breathing. *Arch Intern Med* 126: 311, 1970
- 9) Fishman AP: Hypoxia on the pumonary circulation: How and where it acts *Circ Res* 38:221, 1976
- 10) Toker A, Weir EK, Reeves JT, Grover RF: Failure of histamine antagonists to prevent hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. *J Appl Physiol* 40:496, 1976
- 11) Voelkel NF, Stenmark KR, Reeves JT, Mathiasmm, Murphy RC: Leukotriene C<sub>4</sub> causes pulmonary hypertension and edema in the lung. *J Appl Pysiol*

- 57:860, 1984
- 12) Rudolf AM and Ynan S: Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H<sup>+</sup> ion concentrations changes. *J Clin Invest* 45:399, 1966
  - 13) Nagasaka Y, Bhatta charya F, Nanjo S, Gropper MA, Staub NC: Micropuncture Measurement of lung microvascular pressure profile during hypoxia in cats. *Circ Res* 54:90, 1984
  - 14) Voelkel NF: State of Art: Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction *Am Res Resp Dis* 133: 1186, 1986
  - 15) Harris P, Heath D: The human pulmonary circulation, p 456, 2nd Ed, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1977
  - 16) Peake MD, Harabin AL, Brennan NJ, Sylvester JT: Steady-state vascular responses to graded hypoxia in isolated lungs of five species. *J Appl Physiol* 51: 1214, 1981
  - 17) Archer SL, Weir EK, McMurtry IF: Mechanism of acute hypoxic and hyperoxic changes in pulmonary vascular reactivity. In Weir EK, Reeves JT, Eds, *Pulmonary vascular physiology and pathophysiology*, New York, Marcel Dekker, 1989
  - 18) Harder DR, Madden JA, Dawson C: A membrane electrical mechanism for hypoxic vasoconstriction of small pulmonary arteries from cat. *Chest* 88:233S, 1985
  - 19) Rubanyi GM and Vanhoutte PM: Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium. *J Physiol London* 364:45, 1985
  - 20) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazakiy, Goto Y, Masadki T: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332:411, 1988
  - 21) 인광호, 강경호, 유세화 : Endothelin-1이 흰쥐의 기관 평활근 수축에 미치는 영향, *대한내과학회잡지* 42: 630, 1991
  - 22) Brashers VL, Peach MJ, Rose E Jr: Augmentation of hypoxic pulmonary vasoconstriction in the isolated perfused rat lung by in vitro antagonist of endothelium-dependent relaxation. *J Clin Invest* 82: 1495, 1988
  - 23) Johns RA, Linden JM, Peach MJ: Endothelium-dependent relaxation and cyclic GMP accumulation in rabbit pulmonary artery are selectively impaired by moderate hypoxia. *Circ Res* 65:1508, 1989
  - 24) Liu S, Crawley DE, Barnes PJ, Evans TW: Endothelium-derived relaxing factor inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in Rats. *Am Rev Resp Dis* 143:32, 1991