

쥐의 대동맥 동종이식 후 발생하는 내막 과형성의 형태학적 분석

계명대학교 의과대학 외과학교실 및 병리학교실*

손병호 · 조원현 · 손창용 · 김형태 · 박관규*

= Abstract =

Morphological Analysis of Intimal Hyperplasia in Allografted Aorta of Rat

Byung Ho Sohn, M.D., Won Hyun Cho, M.D., Chang Yong Sohn, M.D.
Hyung Tae Kim, M.D. and Kwan Gyou Park, M.D.*

Department of Surgery, Department of Pathology*,
Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Intimal hyperplasia, an abnormal migration and proliferation of vascular smooth muscle cells with associated deposition of extracellular connective tissue matrix, is a chronic structural changes occurring in denuded arteries, arterialized vein and prosthetic bypass graft. This is one of the most important cause of vascular graft failure within the first year after operation. Certain growth factors, particularly basic fibroblast growth factor, transforming growth factor- β , and platelet-derived growth factor, are believed to be the cause of the smooth muscle cell proliferation and migration. This smooth muscle cell proliferation and collagen deposition eventually produce intimal thickening with subsequent stenosis or occlusion of the vascular lumen.

In order to evaluate the serial changes of injured vessel wall, aortic patch allograft was done in rat, and studied the morphological finding at 1 day, 1, 2, 6, and 8 weeks after graft. The results were summarized as follows;

(1) During the early phase after graft, no significant wall changes were seen in the region of the anastomotic site except the presence of acute inflammatory cells with platelet aggregation and thrombus formation. (2) The intimal thickening was apparent by 1 week and was predominantly composed of smooth muscle cells. At the 2 weeks after graft, endothelial cells were partially regenerated to cover the patch graft, and intimal hyperplasia was composed of a mixture of smooth muscle cells and extracellular matrix, mostly collagen. (3) Six weeks after graft, prominent features were production and deposition of collagen rather than proliferation of smooth muscle cells. Reendothelialization over the thickened intima was seen at 8 weeks and the propagation of intimal hyperplasia to adjacent intima of normal vessel was also noted.

In conclusion, intimal hyperplasia after vascular injury seemed to be a progressive response of the proliferation and migration of smooth muscle cells and this result might be used for further study about the suppression of intimal hyperplasia.

Key Words: Intimal hyperplasia, Smooth muscle cell proliferation, Endothelial regeneration

서 론

내막 과형성은 혈관의 평활근 세포의 비정상적인 증식과 이동 그리고 세포외의 결체조직 기질의 침착이 동반된 것이라고 정의하고 있다⁸⁾. 이것은 내막이 박리된 동맥, 동맥혈화된 정맥, 그리고 인조 혈관 이식에서 일어나는 만성적인 구조적 변화이며, 급성, 아급성 그리고 만성기로 나눌 수 있다⁹⁾. 임상적으로는 여러 가지 동맥성형술, 풍선색전 제거술 및 동맥우회술에 이용된 자가 동맥이나 대치 혈관에서 초래되는 협착 및 폐쇄가 주로 내막의 과형성으로 인한 것이고 이러한 현상이 문합부의 후기 개존율을 좌우하기 때문에 중요하다²⁴⁾.

1906년 Carrel과 Guthrie가 혈관 우회 수술 후 수일 내에 문합부위는 정상 내피 세포의 모습과 비슷한 반짝이는 물질(glistening substance)로 덮이게 된다는 것을 발견하고 내막 과형성에 대해 처음으로 기술한 후 Szilagyi 등^{28,29)}은 정맥우회술과 인조 혈관 이식에서 내막 과형성을 보고하였고, Grondin¹²⁾은 관상동맥 우회술에서, 그리고 Echave 등¹⁰⁾은 PTFE(polytetrafluoroethylene)를 이용한 혈관 이식에서 내막 과형성을 각각 보고하였다.

지금까지 보고된 내막 과형성의 기전에 대한 가설 중에는 자가정맥이식후 높은 압력의 순환 동맥 혈의 혈역동학적 변화에 대한 적응³¹⁾, 이식 혈관 내의 혈류속도의 변화¹⁴⁾등이 혈역학적 측면에서 보고되었고, 형태학적으로 내막 과형성의 과정을 연구한 여러 문헌들도 있다²⁴⁾. 최근에는 이와 같은 증식성 변화가 이식 편의 내막에 국한되고 대부분 평활근 세포로 구성되며, 이 평활근 세포 증식이 주로 혈관의 중간층에서 일어나서 내부탄성층(internal elastic lamina)을 통해 이동하여 새로 형성되는 내막의 두드러진 세포 성분이 되고, 손상이 생긴 내막을 대체하게 된다고 알려져 있다. 특히 basic fibroblast growth factor(bFGF)¹⁶⁾, platelet-derived growth factor(PDGF)¹⁵⁾와 같은 성장 인자들이 평활근 세포의 증식과 이동을 일으킨다고 믿어진다. 평활근 세포들은 세포외 기질, 특히 콜라겐을 분비하며, 이 평활근 세포들과 콜라겐 변화가 새로 형성된 내막 안에서 두드러진 비후를 유발하여 혈관내강의 협착이나 폐색을 일으키는 것으로 보고되고 있다.

본 연구는 대동맥 동종 첨포이식을 실시한 실험쥐에서 내막 과형성의 시기에 대해 알아보고, 내막 과형성된 대동맥 동종이식편의 형태학적 특징을 광학현미경적 관찰을 통하여 분석하여 향후 내막 과형성의 억제를 위한 실험적 연구에 이용하고자 실시하였다.

재료 및 방법

1) 실험동물

실험동물로는 체중 300~400 g의 건강한 Sprague Dawley 계 흰쥐를 사용하였다.

대조군: 이식하지 않은 대동맥(3마리)

실험군: 동종 첨포이식을 시행한 대동맥(30마리)

1. 이식 후 1 일째 절제한 대동맥(4마리)
2. 이식 후 7 일째 절제한 대동맥(4마리)
3. 이식 후 2 주째 절제한 대동맥(4마리)
5. 이식 후 6 주째 절제한 대동맥(9마리)
6. 이식 후 8 주째 절제한 대동맥(9마리)

2) 실험방법

(1) 공여쥐에서 대동맥 절제: 공여쥐의 복강 내에 pentobarbital(40 mg/kg)을 주입하여 마취하고, 복부정중선절개로 개복하였다. 거즈로장을 덮어 좌상부로 밀친 다음 면봉으로 연부조직을 박리하여 하행 대동맥을 노출시켰다. 그리고 신동맥 하부 대동맥을 절제한 후 3~5 mm씩 절편으로 절단하여 혜파린 용액(1,000 units/100 ml)에 냉장 보관하였다.

(2) 수여쥐에서 대동맥 첨포이식: 수여쥐는 같은 방법으로 마취하여 개복 후 신동맥 하부의 하행 대동맥을 박리하고 미세혈관경자로 상하부를 겹자하였다. 그리고 혈류가 차단된 대동맥을 약 5 mm 정도 절개 후 공여쥐에서 절제한 대동맥 이식편을 확대경하에서 내막이 대동맥 내강을 향하게 첨포이식하였다. 이식편과 대동맥 절개 부위는 8-0 prolene 을 이용하여 방사상으로 12번 봉합하였으며, 이식 후 복벽은 silk봉합사로 닫았다(Fig. 1).

(3) 이식편의 획득 및 고정: 이식 후 1일, 1주, 2주, 6주, 8주째 첨포이식한 수여쥐를 pentobarbital(40 mg/kg)을 사용하여 전신 마취한 후 첨포이식한 부위를 포함한 상하부 대동맥을 함께 절제하여 즉시 0.5% glutaraldehyde와 0.5% paraformaldehyde 용액에

2 시간 동안 고정하였다.

(4) 광학현미경적 관찰: 광학현미경 관찰을 위한 표본은 파라핀으로 포매한 후 4 μm 두께로 절편을 만들고 혈관의 전체적 모습을 보기 위해 hematoxyline & eosin(H&E), Mason's trichrome 및 Verhoeff-van Gieson's elastic 염색을 하여 혈관벽의 두께, 평

활근 세포와 내부탄성층, 혈관강의 모양, 내막 증식 및 내피세포의 재생과정을 관찰하였다.

결 과

1) 대조군의 형태학적 소견

이식을 하지 않은 정상 대동맥은 H&E 염색에서 한 층의 내피 세포로 구성된 얇은 내막과 비교적 두꺼운 중막, 그리고 외막을 관찰할 수 있었다. Trichrome 염색에서는 붉게 염색된 평활근 세포로 이루어진 두꺼운 중막층과 한 층의 얇은 내피 세포가 잘 관찰되었다. Elastic 염색에서는 뚜렷한 내부탄성층을 볼 수 있었다(Fig. 2).

2) 실험군의 형태학적 소견

(1) 이식 후 1일째 형태학적 소견: 이식 후 1일째의 소견은 혈관벽의 특이한 해부학적 변화는 없으나, H&E 및 trichrome 염색에서 문합부 주위를 중심으로 혈소판 침착과 혈전 형성을 볼 수 있었으며, 급성 염증 세포의 침윤도 관찰되었다(Fig. 3).

(2) 이식 후 1주째 형태학적 소견: 이식 후 1주째부터 주로 평활근 세포로 구성된 내막비후가 시작

Fig. 1. Schematic drawing of an allogenic patch graft in rat aorta.

Fig. 2. Histologic cross-section of a control rat aorta shows normal aorta with single layer of endothelium in intima and relatively thick media and adventitia. En:endothelial cell, M: media(trichrome stain, $\times 200$).

Fig. 3. Histologic cross-section of the anastomotic region on day 1 after patch graft. Platelet aggregation and thrombus formation at the anastomotic site were seen, but no significant vessel wall changes were found. Also noted acute inflammatory cells(mostly neutrophils) infiltration around the anastomotic site. Lu: lumen, M: media, T: thrombus(trichrome stain, $\times 100$).

Fig. 4. Histologic cross-section of the anastomotic region on day 7 after patch graft. Intimal thickening with predominant smooth muscle cell component arising from anastomosing site were found focally. M: media, SM: smooth muscle cell(trichrome stain, $\times 200$).

되고 혈전의 기질화가 이루어지는 것이 관찰되었다. 특히 elastic 염색에서 혈전의 일부는 기질화가 되고 있는 것이 관찰되었고 trichrome 염색에서는 이식한

혈관의 내막으로 평활근 세포의 증식과 내막비후가 시작되고 있는 것을 볼 수 있었다(Fig. 4).

(3) 이식 후 2주째 혈태학적 소견: 이식 후 2주째

Fig. 5. Histologic cross-section of the anastomotic region 2 weeks after patch graft. Intimal thickening was composed of a mixture of smooth muscle cells and extracellular matrix, mostly collagen. Partial endothelial cell regeneration over the thickened intima of the anastomotic site was seen on factor VIII stain(see fig.7). C: collagen, En: endothelial cell, IH: intimal hyperplasia, M: media, SM: smooth muscle cell(trichrome stain, $\times 200$).

Fig. 6. Histologic cross-section of the anastomotic region 6-8 weeks after patch graft. Intimal thickening was more prominent as a result of accumulation of collagen. Well visualization of the regenerated endothelial cell over the thickened intima. C: collagen, IH: intimal hyperplasia, M: media(trichrome stain, $\times 100$).

Fig. 7. Well visualization of regrowing of the endothelial cells on the thickened intima. En: Endothelial cell(Factor VIII stain, $\times 400$).

는 내막비후가 평활근 세포 및 세포외 기질(주로 교원질)의 혼합체로 구성되고, 혈관문합부에 내피 세포의 재생이 관찰되었다. H&E 염색에서 중막위에 두꺼워진 내막이 관찰되었고, 이와 같은 내막비후가 주로 평활근 세포의 증식으로 이루어져 있으며 일부에서 교원질의 침착이 있는 것이 trichrome 염색에서 관찰되었다. Elastic 염색에서는 내부탄성층위에 형성된 내막비후를 관찰할 수 있었고, factor VIII 염색에서는 비후된 내막표면으로 내피세포가 재생되고 있는 것을 볼 수 있었다(Fig. 5, 7).

(4) 이식 후 6주 이후의 형태학적 소견: 이식 후 6주째는 주로 교원질의 합성 증가로 내막 증식이 진행되며, 평활근 세포의 양적 증가는 2주 이후 관찰되지 않았으나 trichrome 염색에서 이식한 혈관에 인접한 혈관으로도 내막 증식이 파급되는 것을 관찰할 수 있었다. 이식 후 8주째의 H&E 염색에서는 내막비후가 더 진행되는 것을 볼 수 있었고 trichrome 염색에서는 내막비후의 아래 부분이 교원질 섬유로 대체되고 윗부분은 평활근 세포와 섞여 있는 것을 볼 수 있었다(Fig. 6).

고 찰

내막 과형성은 손상된 혈관의 평활근 세포의 증

식과 이동 그리고 세포외 결체조직 기질의 침착이 동반되어 혈관 내막이 비정상적으로 비후된 것으로 주로 혈관 내막 손상 후 일어나는 만성적인 구조적 변화이다. 이와 같은 내막 과형성은 임상적으로 여러 가지 동맥성형술이나 풍선을 이용한 색전 제거술 및 동맥우회술에 이용된 자가 동맥이나 대치 혈관의 협착 및 폐쇄의 주 원인이며 이러한 현상이 문합부의 후기 개존율을 좌우하는 것으로 알려져 있다.

혈관 내막이 손상된 후에 초래되는 내막 과형성 현상의 기전에 대해서는 1900년대 초부터 여러 연구자들이 동물실험 및 임상 연구를 통해 밝히려고 노력해 왔으나 아직 확실히 밝혀져 있지 않다. 현재 내막 과형성에 제시되고 있는 몇 가지 가설들은 Bassiouny 등²⁾이 보고한 수술시 문합부위에 가해진 손상이 연부근육조직의 성장을 촉진시킨다는 설, Clark 등³⁾이 주장한 인조 혈관과 동맥 사이의 기계적 성질과 탄력성의 차이로 인해 접합부의 동맥에 부가된 스트레스가 내막 과형성을 일으킨다는 설 등이 있다. 그 외에도 갑작스럽게 혈류가 빠르게 또는 느리게 변한 부위에 잘 온다거나¹⁴⁾, 혈관내 혈액의 인장응력(shear stress)이 낮은 부위에 내막 과형성이 잘 생긴다는 Dobrin 등⁹⁾의 보고도 있다. 이러한 혈역

학적인 원인 외에도 혈액 내의 여러 가지 구성 요소 즉, 혈소판, 백혈구, 응고 물질, 보체체계등과 혈관 내벽의 상호작용이 내막 과형성의 원인³³⁾이라는 형태학적 연구는 이미 1982년 이식 혈관 강벽내 혈소판의 연속적인 유착, 응집, 방출을 동위원소인 인魯표식이된 혈소판으로 확인한 Sharekin 등²⁶⁾의 연구에 기초를 두고 있다. 그리고 실험시 수술 부위의 감염도 내막 과형성으로 인한 폐색의 원인이 된다는 보고도 있다¹⁾. 한편 최근 유력하게 제시되고 있는 설은 내막이 손실되면서 손상된 중막의 평활근 세포에서 기본 섬유아세포 성장 인자(basic fibroblast growth factor; bFGF), TGF- β (transforming growth factor- β), Platelet-derived growth factor(PDGF)와 같은 성장 인자가 분비되어 나머지 평활근 세포를 자극하여 활성화 및 증식시키고, 증식된 세포가 내부탄성 층을 통해 내막 쪽으로 이동한 후 추가로 증식하여 내막 세포의 과형성을 유발시킨다는 것이다^{8,19)}. 그 외에도 혈관 내막 손상 후 30분 내지 2시간 내에 c-myc이나 c-fos 종양단백(oncoprotein)이 발현하여 평활근 세포의 증식을 촉진하는 것으로 보고되고 있어 이 c-myc 종양단백에 대한 antisense oligonucleotides의 하향 조절(down regulation)이 평활근 세포의 증식을 억제시키는 것으로 동물실험을 통해 밝혀지고 있다¹⁷⁾.

내막 증식의 형태학적 특징을 관찰하기 위한 연구도 많이 이루어지고 있으며 지금까지의 보고에 따르면 풍선 카테테르를 이용한 색전술 후 내막 층의 심한 세포 증식을 관찰할 수 있었고 혈소판의 상호작용과 내막하 결체조직 표면에서의 혈소판 침착 등의 소견이 발견되었다^{4,13)}. 이것은 손상 받은 내막의 내부탄성층이 혈액에 노출되게 되고 혈소판, 적혈구, 단백구, 그리고 중성구 등의 세포들이 혈관 내강의 표면에 침착하게 됨으로 시작된다. 정상적으로 내피 세포는 한 층으로 된 편평하고 융합된 능형의(rhomoidal)세포이며 물리적, 화학적, 그리고 액소성(humoral)의 환경에서 변화를 감지하고 반응한다²²⁾. 또한 혈관 운동과 혈관 벽의 구조를 조절하며, 내막 표면을 항혈전상태로 보존하도록 하면서 염증과 면역학적인 반응을 조절하며, 성장 촉진 혹은 성장 억제 인자를 분비하여, 세포의 기질의 구성을 조절하고 혈관 벽의 구조를 조절한다²¹⁾. 내피 세포를 관찰하기 위한 factor VIII염색에서 Sigel 등²⁵⁾은 평활

근 세포들과 교원질 사이에 훑어져 있는 내피 세포를 관찰하였고, 이를 내피 세포는 주로 손상을 입지 않은 가장자리로부터 손상 부위로 자라 들어오거나 혈관손상시 파괴되지 않고 남은 내피 세포로부터 자라 들어온다고 한다. 저자들의 예에서도 이식후 2주째부터 비후된 내막 상부에 내피세포의 재생이 factor VIII염색에서 발견되었다.

이와 같은 혈관이 외부에서 가해진 여러 가지 형태의 손상을 받게 되면, 손상에 대해 가장 중요하게 반응하는 세포가 평활근 세포이며, 이 세포는 여러 가지 주화 인자(chemotactic factors)에 의해 반응한다. 이와 같은 반응을 통해 평활근 세포의 증식은 처음에는 중막층에서 일어나서 내부탄성층의 미세 구멍을 통해 내막으로 이동되고, 이동된 평활근 세포가 내막에서 증식되면서 결체조직 생²⁰⁾의 생성과 함께 내막비후를 일으킨다²⁰⁾.

내막에서의 평활근 세포의 증식은 4주쯤 내피 세포로 덮여게 되는 부분에서는 안정기(plateau)에 이르게 되지만 내피화(endothelialization)과정이 걸어지는 곳에서는 12주까지 지속되기도 하며, 내막 과형성에 의한 비후는 1개월째 최고로 나타난다고 한다⁹⁾. 저자의 실험에서는 2주째에 이미 내피의 재생이 관찰되었고 6주이후에는 평활근 세포의 증식이 더 이상 관찰되지 않았으나 실험 동물의 크기가 작아서 정량적 분석이 어려웠고, 관찰 기간이 8주여서 장기 추적 시의 변화는 알 수가 없었다. 손상 후 12주가 지나도 내피 세포로 덮이지 않는 경우 이 한계점을 넘어 평활근 세포의 증식이 지속된다고 하나, 12주까지 평활근 세포의 증식이 계속되는 동안 평활근 세포가 차지하는 내막의 비율은 현저하게 감소하여, 전체 평활근 세포의 수와 크기는 2주 이후는 변하지 않는다고 한다. 이는 후기의 내막비후가 결체조직의 생성과 축적에 의한 것이라는 것을 보여주고 있다. Stemerman 등²⁸⁾은 비후된 내막 층이 치유되면 서 두께가 얇아지는 데는 두 가지 경우가 있는데 그 중 하나는 16주까지 내막 두께가 두꺼워지다가 이후 저절로 퇴화되는 경우이고, 다른 하나는 손상되지 않은 혈관 주위에서 내막화가 반복해서 일어나는 것으로 대개 26주 정도에서 이루어지며 이렇게 내막 층이 다시 형성되면 평활근 세포의 증식은 멈추게 된다. 이와는 달리 내막 과형성에 의한 혈관의 협착은 대부분 6개월 내에 일어나는 지속적인

과정으로 설명하고 있으며, Szilagyi 등²⁹⁾은 정맥 우회 수술 후 발생하는 문합부의 초기 폐쇄의 원인은 혈전 형성에 의한 것이고 1개월 이후는 내막 과형성이 주된 요인이라고 하였다. 이것은 저자의 실험 결과에서도 이식 후 1일째는 혈소판의 침착과 혈전 형성이 주된 소견임이 관찰되어, 이것이 이식 후 초기의 실패 원인임을 알 수 있었다. Clowes 등⁷⁾이 쥐의 경동맥을 이용한 실험에서 보고한 내막의 평활근 세포의 수는 손상 후 2주경에 최고조에 이르게 되고, 중막층의 평활근 세포의 증식은 손상 후 48시간에 최고조에 이르고 4주쯤 지나면 안정기에 이르게 되는데, 중막층의 평활근 세포의 약 30%가 증식한다고 하였다.

한편, 혈관 손상의 길이뿐 아니라 깊이도 평활근 세포의 증식에 중요한 영향 인자로 작용하는데, 중막층까지 손상을 입지 않은 경우 평활근 세포의 증식은 경미하다고 하였고¹⁸⁾, 인조 혈관 이식 실험에서 내피 세포만 제거한 동맥에서는 8주째 까지 내피화가 보이지 않았으나, 동시에 내막 절제술을 깊이 한 군에서는 8주째 내피화가 완전히 이루어진 것을 관찰하였다¹¹⁾. 이것은 내피 세포의 내방 성장(in-growth)이 인접한 정상의 내막으로부터 일어난다는 보고와는 달리, 중막의 맥관벽혈관(vasa vasorum)층 까지 깊이 내막 절제술을 한 경우는 내피화가 더욱 빨리 이루어져 아마도 맥관벽혈관의 내피 세포로부터도 내피화가 일어나는 것이 아닌가 생각하고 있다. 혈관 손상의 길이는 재내피화가 일어나는 기간에 영향을 미치며 불완전한 내피화가 길수록, 그리고 평활근 세포가 내피 세포의 조절 영향을 받지 않는 시간이 길수록 평활근 세포의 증식 기간은 더욱 길다고 한다. 혈관문합부의 주사전자현미경 소견을 관찰한 Tennant 등³²⁾의 실험에서는 내피 세포가 다각형의 모양이며 첨포이식부위에는 내막하 용기가 보이지 않았고, 6주째에는 내피 세포가 더욱 방추형이 되면서 혈류방향으로 배열되면서, 하부의 탄성층에 의해 용기가 형성되는 것을 관찰하였다.

Sottuirai 등²⁷⁾에 의하면 인조 혈관을 사용한 경우에도 내막 증식을 관찰할 수 있는데 혈전으로 막힌 인조 혈관을 관찰해 보면 진정한 의미의 내막층은 없으며 섬유아세포와 섬유성 물질로 이루어진 가성 내막층을 볼 수 있었다. 즉 dacron을 사용한 동물실험 결과 섬유아세포 뿐만 아니라 거식 세포, 가는

혈관과 신경 섬유의 침착을 관찰할 수 있었으며 이식 혈관의 내측면은 주로 섬유아세포로 구성되어 있었다. 다만 Sauvage 등²³⁾은 인조 혈관을 인체에 사용하는 경우 문합부에서 1~2 cm 정도만 내피 세포로 덮이는 것을 관찰하여 dacron 이식의 치유는 종(species)간에 다소 차이가 있다고 하였다. 그러나 이와 같은 내막 과형성이 이식에 사용된 혈관의 종류나 실험 동물에 관계없이 조직학적인 특징은 비슷하였으며, 평활근 세포의 변성과 형태의 변화는 결체조직의 생성 증가와 함께 내막과 내막 하의 섬유증식증을 동반하였으며, 이들 세포 구조의 분포는 문합부의 경계부에 두드러지게 나타난 것이 특징이었다.

저자들의 실험에서도 첨포이식 후 1일째는 주로 혈관벽의 변화 없이 적혈구, 혈소판의 응집 및 혈전 형성이 관찰되었고, 1주째 평활근세포의 증식 및 이동이 혈관문합부의 내막에서 관찰되었으며, 2주째 내막비후가 평활근세포와 주로 교원질로 이루어진 세포의 기질의 혼합체로 되었으며 내피화가 부분적으로 진행되는 것이 관찰되었고, 6주 이후에는 주로 교원질의 합성 증가로 내막비후가 진행되었다. 2주 이후의 문합부에서는 비후된 내막표면으로 재생되어 들어오는 내피세포를 factor VIII염색으로 관찰할 수 있었고 8주째 소견에서는 재내피화가 더욱 진행된 것이 관찰되었다. 또한 혈관문합부 인접 혈관의 정상 내막으로도 평활근 증식이 파급되는 것이 관찰되었다. 따라서 본 실험에서 관찰된 대동맥 동종이식 후 내막 과형성의 발생 시기와 시기에 따른 형태학적인 특징들은 향후 내막 과형성을 억제하기 위한 실험적 연구에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서는 사용한 실험 동물의 혈관이 너무 가늘어서 이식후 형성된 내막 과형성의 정도를 정량적으로 측정 분석하지 못했고 따라서 통계적인 고찰을 하지 못했으며 이 부분에 관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 롬

저자는 혈관 이식과 같은 손상을 혈관에 가했을 때 일어나는 혈관의 내막 과형성의 시기 및 형태학적인 특징을 알아보기 위하여 흰쥐의 대동맥에 동종 첨포이식을 실시한 후 1일, 1주, 2주, 6주, 8주째

각각 이식 편을 획득하여 광학현미경적 관찰을 하여 다음과 같은 소견을 얻었다.

첫째, 대동맥 동종 이식 후 초기 변화는 문합부의 급성 염증 세포 침윤과 혈소판 침착 및 혈전 형성이 주된 소견이었다. 둘째, 혈관 내막 과형성은 이식 후 1주째 부터 관찰되었고, 주로 평활근 세포의 증식으로 이루어졌다. 이식 후 2주째는 문합부에 내피 세포의 재생이 관찰되었고, 내막 과형성은 평활근 세포 및 교원질의 혼합체로 이루어져 있었다. 셋째, 이식 후 6주 이후에는 평활근 세포의 증식은 더 이상 관찰되지 않았고, 교원질의 합성 및 침착이 두드러졌다. 또한 내막 과형성은 혈관 문합부 주위의 정상 혈관의 내막으로도 파급되는 것을 관찰할 수 있었다. 8주째는 비후된 내막의 표면이 재생된 내피 세포로 덮여져 있는 것을 factor VIII 염색으로 관찰할 수 있었다.

따라서 본 연구를 통해 분석된 혈관 손상 후 일어나는 내막 과형성은 주로 평활근 세포의 증식 및 이동에 의한 지속적인 반응으로, 평활근 세포의 증식 및 이동을 억제하기 위한 연구에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되며, 또한 혈관 손상 부위의 내막 증식 과정이 내피 세포의 재내피화로 억제되는 것에 대해서는 앞으로 더 세밀한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) 채상철, 도병수, 윤성수, 이원종, 허영수, 서보양, 성언기: 인조혈관내 자가 내피 세포 파종시 문합부 내막 과형성의 억제 효과. 대한매관외과학회지 10: 9, 1994
- 2) Bassiouny HS, White S, Glagov S, Choi E, Giddens DP, Zarins CK: Anastomotic intimal hyperplasia: mechanical injury or flow induced. J Vasc Surg 15(4): 708, 1992
- 3) Chervu A, Moore WS: An overview of intimal hyperplasia. Surgery, Gynecology & Obstetrics 171: 433, 1990
- 4) Chidi CC, DePalma RG: Atherogenic potential of the embolectomy catheter. Surgery 83: 549, 1978
- 5) Christensen BC, Chemnitz J, Tkocz I, Kim CM: Repair in arterial tissue-II, connective tissue changes following an embolectomy catheter lesion: The importance of the endothelial cells to repair and regeneration. Acta Pathol Microbiol Pathol 87: 125, 1979
- 6) Clark RE, Apoltolou S, Kardas JL: Mismatch of mechanical properties as a cause of arterial prosthesis thrombosis. Surg Forum 27: 208, 1976
- 7) Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM: Mechanism of stenosis after arterial injury. Lab Invest 49: 208, 1983
- 8) Davies MG and Hagen P-O: Pathobiology of intimal hyperplasia. British Journal of Surgery 81: 1254, 1994
- 9) Dobrin PB, Littooy FN, Endean ED: Mechanical factors predisposing to intimal hyperplasia and medial thickening in allogeneous vein graft. Surgery 105: 393, 1989
- 10) Echave V, Koornick AR, Haimov M, Jacobson JH: Intimal hyperplasia as a complication of the use of the polytetrafluoroethylene graft for femoropopliteal bypass. Surgery 86: 791, 1979
- 11) Goff SG, Wu HD, Sauvage LR et al: Differences in reendothelialization after balloon catheter removal of endothelial cells, superficial endarterectomy, and deep endarterectomy. J Vasc Surg 7: 119, 1988
- 12) Grondin CM, Meere C, Castonguay Y, et al: Progressive and late Obstruction of an Aorto-coronary Venous Bypass Graft. Circulation 43: 698, 1971
- 13) Greenwood IH, Hallett JE, Yrizarry JM et al: Diffuse arterial narrowing after thromboembolectomy with the forgarty balloon catheter. A J R 142: 141, 1984
- 14) Imparato AM, Bracco MG, Kim GE, Zeff R: Intimal and neointimal fibrous proliferation causing failure of arterial reconstruction. Surg 72: 1107, 1972
- 15) Jawien A, Bowen-Pop DF, Lidner V: Platelet-derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. J Clin Invest 89: 507, 1992
- 16) Linder V, Majack RA, Reidy MA: Basic Fibroblast growth factor stimulates endothelial regrowth and proliferation in denuded arteries. J Clin Invest 85: 2004, 1990
- 17) Miano JM, Tota RR, Vlasic N, Danishefsky KJ: Early proto-oncogene expression in rat aortic smooth muscle cell following endothelial removal. Am J Pathol 137: 761, 1990
- 18) Reidy MA, Silver M: Endothelial regeneration-vii, lack of intimal proliferation after defined injury to rat aorta. Am J Pathol 118: 173, 1985
- 19) Ross R, Glomset JA: The Pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 295: 425, 1976
- 20) Ross R, Klebanoff SJ: The smooth muscle cell-i, in vivo synthesis of connective tissue proteins. J Cell Biol 50: 159, 1971

- 21) Rubanyi G: Cardiovascular significance of endothelial-derived vasoactive factors. Mount Kisco, New York, Futura, 1991
- 22) Ryan US, Rubanyi GM: Endothelial regulation of vascular tone. 1st ed. Marcel Dekker, New York, 1992
- 23) Sauvage LR, Berger KE, Wood SJ et al: Interspecies healing of porous arterial prostheses. Arch Surg 109: 698, 1974
- 24) Schwartz TH, Yate BN, Ghobrial M et al: Pathologic characteristics of recurrent carotid stenosis. J Vasc Surg 5: 731, 1987
- 25) Sigel B, Swami V, Can A, Parsons RE, Golub RM, Kolecki R, Kitamura H: Intimal hyperplasia producing thrombus organization in an experimental venous thrombosis model. J Vas Surg 19(2): 350, 1994
- 26) Sharefkin JB, Lakter C et al: Early normalization of platelet survival by endothelial seeding of dacron arterial prostheses in dogs. Surgery 92: 385, 1982
- 27) Sotturai VS, Yao JST, Flinn WR, Batson RC: Intimal hyperplasia and neointima: an ultrastructural analysis of thrombosed grafts in Humans. Surgery 93: 809, 1983
- 28) Stemerman MB, Spaet TH, Pitlick F et al: Intimal Healing: The pattern of reendothelialization and intimal thickening. Am J Pathol 87: 125, 1977
- 29) Szilagyi DE, Elliott JP, Hagerman JH et al: Biologic fate of autogenous vein implants as arterial substitutes: Clinical, angiographic and histopathologic observations in femoro-popliteal operations for atherosclerosis. Ann Surg 178: 232, 1973
- 30) Szilagyi DE, Smith RF, Elliott JP, Allen HM: Long-term behavior of a dacron arterial substitute: Clinical, roentgenologic and histologic correlations. Ann Surg 162: 453, 1965
- 31) Taylor RS, McFerland RJ, Cox MI: An investigation into the cause of failure of ptfe graft. Eur J Vasc Sur 1: 335, 1987
- 32) Tennant M, Barker A, Storrie AE, and McGeachie JK: Novel microsurgical model of experimental vascular neointimal hyperplasia. Microsurgery 14: 102, 1993
- 33) Wilentz JR, Sanborn TA, Haudenschild CC, Valeri CR, Ryan TJ, Mustard JF: Platelet accumulation in experimental angioplasty: time course and relation to vascular injury. Circulation 75: 636, 1987