

토끼 내유동맥의 심근이식에서 혈관재형성 촉진에 대한 혈소판 유래 성장인자의 효과

김 용 환* · 나 석 주* · 정 상 훈** · 문 석 환* · 조 건 현*
왕 영 필* · 김 세 화* · 광 문 섭*

=Abstract=

The Effect of Platelet Derived Growth Factor on the Myocardial Revascularization in Implantation of Rabbit Internal Mammary Artery

Yong Hwan Kim, M.D.*, Suk Joo Rha, M.D.*, Sang Hum Chung, M.D.**, Seok Whan Moon, M.D.*,
Keon Hyon Jo, M.D.*, Young Pil Wang, M.D.*, Se Wha Kim, M.D.*, Moon Sub Kwack, M.D.*

Background: Coronary artery bypass grafting in the old aged is associated with high mortality and morbidity, and it is difficult to perform if the coronary artery is diffusely disease. Recently it has been known that platelet derived growth factor(PDGF), especially PDGF-BB, stimulates angiogenesis. **Material and Method:** New Zealand white rabbit were used. In an attempt to achieve effective cardiac revascularization without vascular anastomosis, we divided into three groups(group I : Left anterior descending artery(LAD) was occluded by ligature, group II : Bilateral internal mammary vascular pedicles were dissected and implanted into myocardium, group III : The vascular pedicles were implanted into myocardium and PDGF-BB was injected into the myocardial tissue). Two weeks after IMA implantation, the proximal region of implanted LAD was ligated. Four days after LAD ligation angiogram, triphenyl tetrazolium chloride(TTC) staining and hematoxylin eosin staining were performed. **Result:** 1. Survival rate in group II was significantly higher than that in group I($P<0.05$), and survival rate in group III was significantly higher than that in group II(53% vs 93%, $P<0.01$). 2. There were significant differences in the ratio of area of necrosis to area at risk between group I and group II, and between group II and group III ($P<0.01$). 3. Microangiogram for angiogenic response revealed wide area of extensive revascularization with patent vessels in group III. 4. Histologic findings of three groups showed that polymorphonuclear leukocyte infiltration was minimal in group II and none in

*가톨릭대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery Catholic University College of Medicine, Seoul, Korea

**가톨릭대학교 의과대학 성형외과학교실

Department of plastic and Reconstructive Surgery Catholic University College of Medicine, Seoul, Korea

†본 논문은 가톨릭중앙의료원 임상학연구비의 보조로 이루어졌음

‡본 논문은 제 31차 대한흉부외과학회 추계학술대회에서 구연된바 있음.

논문접수일 99년 12월 29일 심사통과일 2000년 3월 15일

책임저자 나석주(480-130) 경기도 의정부시 금오동 65-1, 의정부 성모병원 흉부외과. (Tel) 0351-820-3072, (Fax) 0351-820-3072

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

group III. **Conclusion:** PDGF-BB can establish functional cardiac revascularization through systemic vessels implanted directly into the myocardium.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:277-84)

Key words : 1. Coronary artery bypass
2. Myocardial infarction
3. Internal thoracic artery
4. Growth factor

서 론

현대 문명이 발달하면서 식생활의 변화와 운동의 부족으로 점차 심혈관질환이 증가하고 있으며 이에 관한 연구도 활발히 진행되고 있고 특히 관상동맥에 대한 관심은 날로 높아지고 있다. 관상동맥은 어느 한곳이 막히면 측부순환이 없는 한 그 이하부위는 괴사에 빠지게 되고 그로 인해 심장 기능이 떨어져 결국에는 사망할 수도 있다. Vineberg¹⁾는 내유동맥을 직접 관상동맥에 문합하지 않고 심근에 이식하는 실험을 하였는데 부행혈관 형성속도가 느리고 성공률이 높지 않은 단점이 있어 오늘날에는 관상동맥우회로술이 보편화되어있다. 그러나 이와 같은 관상동맥우회로술은 고령자나 심기능이 약한 환자에서 사망률과 유병률이 높으며, 미만성 관상동맥질환 환자에서는 시행하기가 어려운 단점이 있다.

관상동맥우회로술이 어려운 경우 내유동맥을 심근에 이식하여 부행혈관개통을 원활히 함으로써 심장허혈의 치료 방법으로서 아직 그 가능성이 남아 있고 혈관 재형성을 빨리 유도시킴으로써 부행혈관 개통을 좀 더 원활히 할 수 있는 혈관형성인자가 주목되고있다. 실험적으로 허혈을 일으킨 조직에 혈관형성인자를 투여하면 부행혈관이 빠르게 형성되어 허혈로부터 심근 조직을 보호하는 것으로 보고되고 있으며^{2,3)} 이들 인자중 PDGF-BB는 강력한 혈관형성인자의 하나로 알려져 있다.

이에 저자는 내유동맥을 좌전하행지에 의해 혈액공급 받는 심근에 이식시키고 PDGF-BB를 그 주위에 주입함으로써 내유동맥주변 심근내의 부행혈관이 재형성되는 정도를 관찰하였고 좌전하행지 결찰시 심근의 생존을 관찰하여 임상응용의 가능성을 알고자 본 실험을 시행하였다.

대상 및 방법

1. 실험군

체중 3.0~3.5 kg 정도의 New Zealand white rabbit를 사용하였으며, 술전 전신상태가 불량하거나, 청진상 폐음이 깨끗하지 않은 토끼는 제외하였다. 각군당 15마리씩 3개 군으로 나

누었고 제 I군은 대조군으로서 좌전하행지에 봉합사만을 결찰하고 다른 처치는 하지 않았으며, 제 II군은 내유동맥이식만을 시행하였고, 제 III군은 내유동맥이식을 하고 PDGF-BB 주입을 하였다.

2. 실험방법

수술 4시간 전부터 금식시킨 후 ketamine 50 mg/kg 및 xylazine 6 mg/kg를 근육 주사하여 마취하고 필요한 경우 ketamine과 xylazine을 한번 더 근육 주사하였다. 기도삽관 후 인공호흡기(volume-cycled ventilator : animal ventilatory system CAT, NO. 6025, UGO, Basile, Italy)로 분당 35~40회, 일호흡량 15 ml/kg로 기계호흡시키며 심전도를 부착하여 심근허혈이나 부정맥을 감시하였다.

제 I군은 대조군으로서 좌측 제 4늑간으로 개흉술을 한 후 관상동맥의 분지인 좌전하행지에 내유동맥을 이식하지 않고, 좌전하행지 근위부주위에 봉합사를 걸어놓아 후에 혈관을 결찰할 수 있도록 하였다. 제 II군은 상복부를 증으로 피부절개하고 양측 내유동맥의 원위부에서 주위근육과 함께 내유동맥을 박리하여 그 말단부를 절단하고 결찰하였다. 좌측 제 4늑간으로 개흉술을 한 후 박리된 내유동맥을 흉강 안으로 이동시키고 심낭을 종질개하였다. 좌전하행지의 중간부분에서 관상동맥 밑을 횡으로 통과하는 심근 터널을 내고 박리된 내유동맥을 터널 내에 통과시켜 심근표면에 봉합고정하고 좌전하행지 근위부주위에 봉합사를 걸어놓았다. 제 III군은 제 II군과 같은 조작과정을 마친 후 0.5 ml 500 µg PDGF-BB (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA, recombinant human PDGF)를 이식된 내유동맥주위의 심근에 주입하였다. 각 군에서는 모든 조작을 마친 후 심낭을 봉합하여 심장과 주위 조직의 유착을 줄이도록 하며 흉벽을 닫기 전에 작은 흉관을 삽입하고 음압을 걸어 흉강에 공기가 남아 있지 않도록 하였다. 2주 후에 상기와 같은 방법으로 마취한 후 좌전하행지 근위부에 걸어두었던 봉합사부위에 봉합사를 결찰할 수 있는 정도의 크기로 절개하여 봉합사를 결찰하여 좌전하행지 혈류를 차단시켰다.

Table 1. Ratio of area at risk(AR) and area at necrosis(AN) in three groups

	Group I	Group II	Group III
AR/Heart(%)	28.72 ± 7.02	26.97 ± 5.55	26.76 ± 4.93
AN/AR(%)	49.57 ± 3.42	24.37 ± 2.89 ^a	0.99 ± 0.97 ^b

a; significantly different between Group I and II (P< 0.01), b; significantly different between Group II and III (P< 0.01)

3. 혈관조영술

실험 토끼의 좌전하행지 근위부를 결찰한 4일 후 기존의 좌측 제 4늑간 절개부를 통해 다시 개흉하였다. 그리고 흉골 좌우에 종으로 절개를 가하여 늑연골 부위를 노출시켜 절제하였으며 양측의 내유동맥을 찾아 30 gauge 주사침을 삽입하고 결찰 고정된 후 헤파린 500 IU/kg를 주사침을 통해 관류하였다. 이어서 3% methylene blue 5ml를 좌심방을 통해 주사 투여하여 심근경색 위험부위(area at risk, AR)를 제외한 심근을 염색시킨 후 KCl을 좌심방에 투여하여 심정지 시켰다. 생리식염수 20 ml에 lead oxide(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) 40 g을 희석한 용액 5 ml를 내유동맥에 주입한 후 흉강으로부터 이식된 내유동맥을 포함한 심장을 함께 적출하였으며 유방촬영기(MF-150 microfine, Bennet, USA, 12 mA, 25 KV조건)에 걸어 심근내의 혈관재형성 상태를 관찰하였다.

4. 심근경색 위험부위와 경색부위 측정

분리된 심장에서 심첨부로부터 좌전하행지 결찰 부위까지 방실구(atrioventricular sulcus)에 평행하게 3 mm 두께로 좌심실 횡절단조직을 획득하고 triphenyl tetrazolium chloride(TTC, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) 용액에 15분간 횡절단 조직들을 담근 후 심근경색부위를 육안관찰함과 동시에 사진촬영 후⁴⁾ 포르말린에 넣어 고정 보관하였다. 촬영된 사진으로 영상분석기(image analysis system, Kontron, Vidas, Germany)와 computer graphics program(Videoplan, Vidas, Kintron, Germany)을 이용하여 횡절단조직의 심근경색 위험부위와 경색부위(area at necrosis, AN)의 크기를 각각 구하고 전체심장에 대한 AR의 비와 AR에 대한 AN의 비를 측정하였다.

5. 병리학적 검사

포르말린에 보관 고정된 조직절편을 파라핀 블록에 포매한 다음 hematoxylin-eosin 염색을 하여 혈관 형성 정도와 심근 경색의 초기 소견인 다형핵백혈구(polymorphonuclear leukocyte)의 침투 정도를 비교 관찰하였다.

6 분석방법

측정치들은 평균±표준편차로 표시하였으며, 생존율의 통계처리는 카이제곱 검정으로 처리하였고, 심근경색의 크기 비교는 unpaired t-test를 사용하였으며 P 값이 0.05 이하일 때 통계학적 의의가 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 좌전하행지 근위부 결찰에 따른 변화

제 I군과 II군에서는 봉합사를 결찰하면 육안적으로 심근 표면색상이 창백해지고 심전도상 ST 상승이 관찰되었고 제 III군에서는 심근 표면색상이나 심전도상 ST 상승의 변화는 없었다.

2. 생존률

제 I군은 15마리중 3마리가 생존하였고, 제 II군은 15마리중 8마리가 생존하였으며 I군에 비하여 유의하게 생존율이 높았으며(P<0.05), 제 III군은 15마리중 14마리가 생존하여 II군에 비하여 보다 유의한 높은 생존율을 보였다(P<0.01).

3. 심근경색 위험부위와 경색부위의 측정

심장 전체에 대한 경색 위험부위의 면적비(%)는 제 I군이 28.72±7.02였고, 제 II군은 26.97±5.55였으며, 제 III군은 26.76±4.93로서 각 군간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 그러나 경색위험부위에 대한 경색부위의 면적비는 제 I군이 49.57±3.42였고, 제 II군은 24.37±2.89였으며, 제 III군은 0.99±0.97로 나와 I군과 II군 사이, 그리고 II군과 III군 사이에 통계적으로 각각 유의한 차이를 보였다(P<0.01) (Table 1)(Fig 1).

4. 혈관조영소견

제 II군은 내유동맥으로부터의 심근 혈관재형성이 관찰되었으나 혈관형성이 미약하였으며 그 범위도 국소적이었고 제 III군은 혈관재형성이 강력하게 발생하였으며 그 범위도

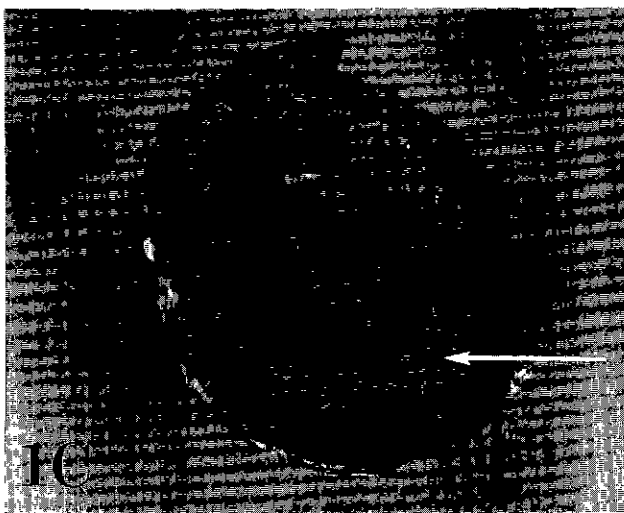
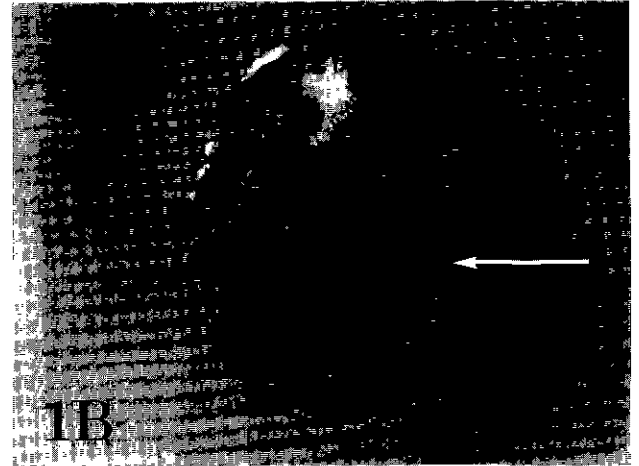


Fig 1. Photographic patterns of left ventricular slices 4 days after coronary artery ligation with TTC and methylene blue stain. A; extensive myocardial infarction as a sharply demarcated, pale(TTC unstained) area contrasted with the red(TTC stained) normal myocardium and the blue(methylene blue stained) non-risk area in group I. B; localized myocardial infarction in group II. C. no myocardial infarction in group III. White arrow ; methylene blue stained area, Black arrow: non-infarcted area, Arrow head; infarcted area

좌심실 전체에서 광범위하게 발생하였다(Fig 2).

5. 병리조직학적소견

제 I군은 심근경색의 초기 소견인 다형핵백혈구가 심하게 침윤되어있는 소견을 보였으며, 제 II군은 혈관재형성이 미약하였고 다형핵백혈구가 약간 침윤 되는 소견을 보였으며, 제 III군은 활발한 혈관재형성이 관찰되었고 다형핵백혈구는 관찰되지 않았다(Fig 3).

고 찰

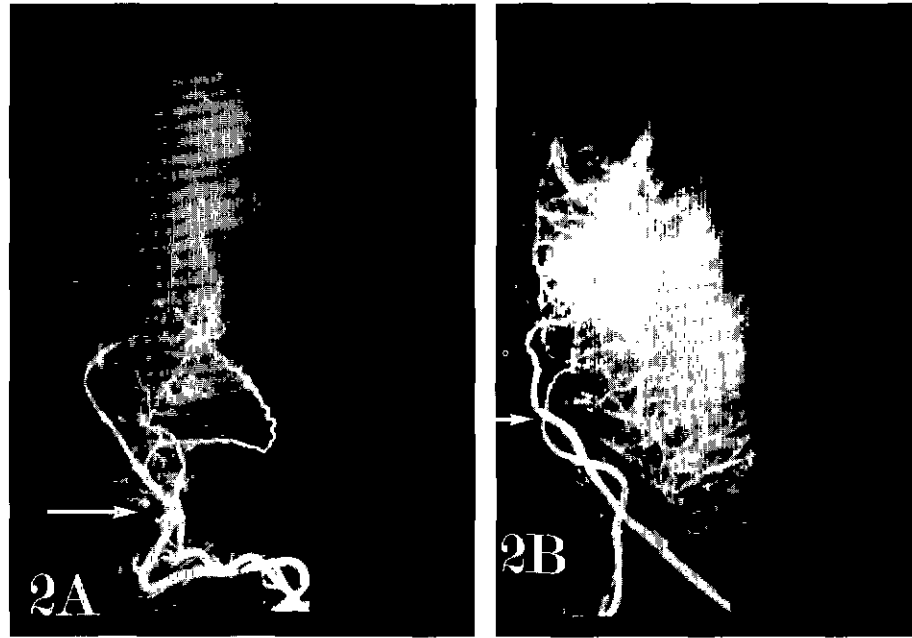
동맥경화증에 의해 동맥이 점진적으로 막히게되면 조직이 허혈상태에 빠지게 되며 그 결과로 대식세포가 허혈조직으로 모여들게 되고, 모여든 대식세포로부터 혈관형성인자가 분비되어 교체속도가 빨라지고 부행혈관이 형성되는데⁵⁾, 이때 관여하는 혈관형성인자로는 basic & acidic fibroblast growth factor(bFGF & aFGF), VEGF(vascular endothelial growth

factor), PDGF등이 알려져 있다²⁾. 그러나 부행혈관 형성속도가 너무 느리고 충분한 혈액순환이 이루어지지 못하게 되면 조직허혈이 발생하게되며⁶⁾ 특히 심근에서는 영양을 공급하는 관상동맥이 막히면 심근기능이 떨어져 생명을 위협하게 된다. 이를 해결하기 위해 Vineberg¹⁾는 내유동맥을 심근에 이식하여 내유동맥으로부터 심근 허혈부위로 혈액공급을 하려는 연구를 하였는데 혈관형성속도가 느려 수술 성공률이 높지 않아 다른 치료방법을 모색하게 되었다. 이때 이식된 내유동맥은 그 말단부위가 막혀 대부분 혈류가 차단될 것으로 예상되었으나 연구결과 약 70%에서 막히지 않는다고 보고하였다^{7,8)}. 이는 내유동맥을 박리할 때 동맥과 함께 주위조직을 같이 박리하므로 내유동맥으로부터 주위조직으로 혈액공급이 되고 이로 인해 내유동맥의 혈류가 유지되어 막히지 않는 것으로 예상하였다⁹⁾.

최근에 개발된 치료법이 관상동맥우회로술인데 이 치료법은 내유동맥을 관상동맥에 직접 문합하여 신속하게 허혈부위에 혈액공급 할 수 있다는 장점이 있으나 고령환자나 심

Fig 2. Angiograms of left ventricle 4 days after coronary artery ligation, obtained with injection of lead oxide into internal mammary artery.

A. In group II, revascularization of left ventricular myocardium is observed but localized in small area (black arrow) White arrow indicates the site of internal mammary artery implantation
B; In group III, extensive revascularization (black arrow) is noted in the left ventricle. White arrow also indicates the site of internal mammary artery implantation



기능이 약한 환자와 미만성 관상동맥질환 환자에서는 시행하기 어려운 단점이 있어 이들 환자에서는 다른 치료방법이 요구되고 있다. PDGF는 원래 창상치유에 효과가 있는 물질로 알려졌다¹⁰⁾, 분자생물학이나 세포생물학이 발전하고 혈관형성인자의 연구가 진행되면서 PDGF가 강력한 혈관형성인자로 부각되었다. PDGF는 A 혹은 B의 펩티드로 구성되어 있고, 2개의 펩티드가 disulfide-linked로 결합하여 동종이중체(homodimer, PDGF-AA와 PDGF-BB)와 이종이중체(heterodimer, PDGF-AB)로 구성되어 있다.

Sato¹¹⁾은 미세혈관분절(microvascular segment)과 근섬유모세포(myofibroblast)를 동시에 배양하는 실험에서 근섬유모세포로부터 혈관형성인자가 생성되어 혈관형성이 유도되는데 이때 PDGF를 투여하면 혈관형성인자생성이 늘어나 혈관형성이 증진된다는 것을 관찰하여 PDGF가 시험관내에서 효과가 있다는 것을 증명하였다. 또한 용모요막(chorioallantoic membrane)에 PDGF를 투여하면 혈관형성반응이 유도되어 PDGF가 생체내에서 작용할 뿐 아니라 혈관에 직접적으로도 작용한다는 것이 증명되었다¹²⁾.

혈관평활근세포에서 혈관형성인자인 VEGF와 bFGF가 생성되는데, PDGF-BB를 투여하면 투여하지 않은 군에 비해 VEGF와 bFGF가 월등히 증가되는 것이 확인되었다¹³⁾. 또한 쥐의 대동맥조직을 시험관내 배양하면서 여러 가지 혈관형성인자에 의한 혈관형성반응을 비교 실험한 연구에서 PDGF-BB가 가장 큰 효과가 있는 것으로 나타났다¹⁴⁾. 또한 국내에서도 bFGF가 토끼기관의 자가이식편의 초기 혈관재형성에 효과가 있다고 발표하였다¹⁵⁾. 여기에 근거하여 저자는 여러

혈관형성인자들중 PDGF-BB를 택하여 혈관형성반응을 실험하게되었다.

혈관형성인자의 투여방법으로는 관상동맥을 경유하여 주입하는 방법¹⁶⁾과 직접 심근에 주입하는 방법¹⁷⁾이 있으며 심낭에 주입하는 방법¹⁸⁾과 정맥내로 주입하는 방법¹⁹⁾등이 있다. 이중 정맥내 주입은 간편하게 주입할 수 있으나 혈관형성인자가 폐에 흡수되어 그 기능이 제한된다는 단점이 있고, 관상동맥을 경유한 주입은 관상동맥손상이 올 수 있고 복잡한 처치를 해야한다는 단점이 있다. 이와는 달리 심근에 직접 주입하거나 심낭에 주입하는 방법은 특별한 장비가 필요없고 간편하게 주입할 수 있다는 장점이 있어 저자도 심근에 직접 주입하는 방법을 택하게 되었으며 앞으로 심낭주입에 의한 방법도 실험하여 그 효과를 증명해야할 과제라고 사료된다.

현재까지 내유동맥을 이식하고 주위에 PDGF-BB를 주입한 실험은 시행되지 않았고 단지 내유동맥을 관상동맥부근에 이식하고 관상동맥내로 heparin을 주입한 실험에서는²⁰⁾ 내유동맥을 이식한 군이 이식하지 않은 군에 비해 심근 혈류가 촉진되었고, heparin을 주입한 군이 주입하지 않은 군에 비해 심근혈류가 증진되었다고 보고하고 있다. 저자의 실험에서도 내유동맥 이식한 군이 이식하지 않은 군에 비해 생존율 증진과 심근경색감소가 관찰되었고, PDGF-BB 주입한 군이 주입하지 않은 군에 비해 사망률과 심근경색이 감소된 것이 관찰되었다.

인간과 소 그리고 돼지 PDGF를 인간의 태반막(human placental membrane) PDGF 수용체에 작용시키는 실험에서

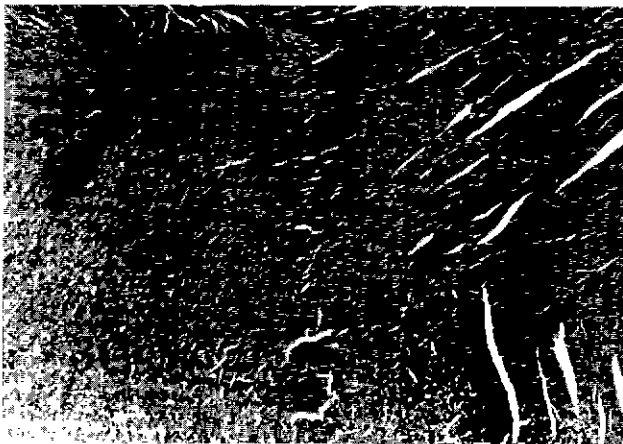
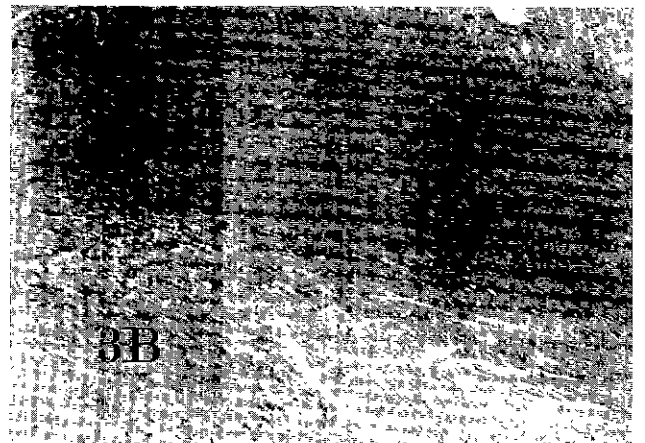
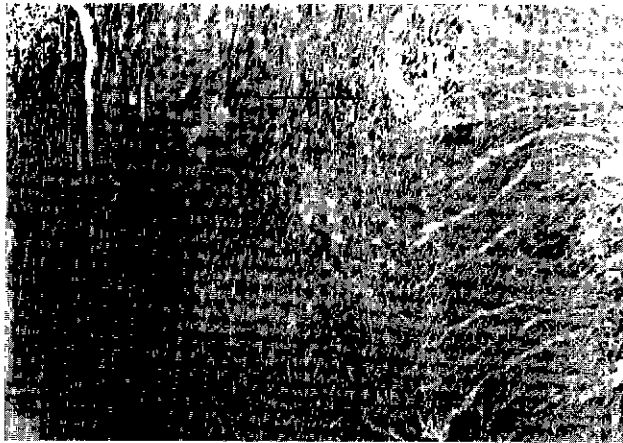


Fig 3. Histologic findings of ventricles obtained 4 days after coronary artery ligation (H/E stain, X 40)
A ; polymorphonuclear leukocytes (arrow) are extensively infiltrated in group I.
B ; polymorphonuclear leukocytes (arrow) are mildly infiltrated and lead oxide-filled vessels (arrowhead) are minimally developed in group II.
C ; lead oxide-filled vessels (arrowhead) are extensively developed in group III.

PDGF 수용체에서는 단지 한 종류의 PDGF만 결합하며 종의 구분없이 모두 결합가능한 것으로 밝혀졌다²¹⁾. 또한 생쥐, 쥐, 기니아피그에 인간의 PDGF-BB를 투여한 결과 반응이 서로 비슷하게 나왔는데²²⁾, 위의 사실로 미루어보아 PDGF는 종특이성이 없다는 것을 의미한다.

실험적으로 쥐의 우측 후지에 혈액공급하는 동맥을 결찰하여 그 이하 조직을 허혈상태로 만든 후 결찰동맥 주위에 PDGF-BB를 주사하면 주입하지 않은 군에 비하여 혈류량이 증가된다는 것이 보고되었는데²³⁾, 특히 결찰 후 2~3주 사이가 가장 혈류량이 많고 혈관수가 증가하는 것이 관찰되었다. 또한 쥐의 대퇴동맥을 자르고 잘려진 동맥사이에 3~4 mm의 간격을 만든 후 주위 근육과 결합조직에 PDGF-BB를 투여하면 투여 5일째에 새로운 혈관이 관찰되고 3주째에는 분리된 혈관사이에 새로운 혈관이 생성되어 근위와 원위혈관을 연결하는 부행혈관이 생성된다고 보고하였다⁵⁾. 즉 위의 두 실험으로 미루어 PDGF-BB는 2~3주 사이가 혈관재형성반응이 가장 최대로 발달된다는 것을 의미하므로 저자도 내유동맥을 심근에 이식하고 PDGF-BB 투여하여 18일 후에 혈관조영술을 한 결과 PDGF-BB를 투여하지 않은 군에 비해 혈관재

형성이 매우 발달한 것을 관찰하였다. 또한 PDGF-BB의 혈관재형성반응은 수일이나 수주에 걸쳐 여러 번에 나누어 주사한 실험²⁴⁾과 마찬가지로 한번 주사한 실험⁵⁾에서도 PDGF-BB의 효과는 높게 나타났는데 그 이유는 PDGF-BB가 세포외기질(extracellular matrix)에 결합한 후 서서히 방출되어 한번 주입으로도 반응이 지속되기 때문인 것으로 예측하고있다²⁴⁾. 저자의 실험에서도 실험 당시에만 내유동맥 이식주변에 PDGF-BB를 주입한 후 혈관재형성 반응이 나타난 것은 상기의 연구와 일치한다고 생각된다.

결 론

이상의 결과로 토끼 내유동맥을 심근에 이식하고 PDGF를 심근에 주입하여 혈관재형성이 촉진되는 것을 관찰하였으며 관상동맥 우회로술이 불가능하거나 위험성이 매우 높은 환자에서 PDGF나 이외의 혈관재형성인자가 혈관재형성촉진의 약제로 이용될 수 있도록 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Vineberg AM. *Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery.* Can Med Assoc J 1946;55:117-9.
2. Klagsbrun M, D'Amore PA. *Regulators of angiogenesis.* Ann Rev Physiol 1991;53:217-39.
3. Unger EF, Banai S, Shou M, et al *Basic fibroblast growth factor enhances myocardial collateral flow in a canine model.* Am J Physiol 1994;266:H1588-95.
4. Adegboyega PA, Adesokan A, Haque AK, Boor PJ. *Sensitivity and specificity of triphenyl tetrazolium chloride in the gross diagnosis of acute myocardial infarcts.* Arch Pathol Lab Med 1997;121:1063-8.
5. Brown DM, Hong SP, Farrell CL, Pierce GF, Khouri RK. *Platelet-derived growth factor BB induces functional vascular anastomoses in vivo.* Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:5920-24.
6. Waltenberger J. *Modulation of growth factor action implications for the treatment of cardiovascular diseases.* Circulation 1997;96:4083-94.
7. Vineberg AM, Jewett BL. *Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery.* Can Med Assoc J 1947;56:609-14.
8. Vineberg AM. *Experimental background of myocardial revascularization by internal mammary artery implantation and supplementary technics, with its clinical application in 125 patients : A review and critical appraisal.* Ann Surg 1964;159:185-207.
9. Sewell WH, Sones FM, Fish RG, Joyner JT, Effler DB, Oteen NC. *The pedicle operation for coronary insufficiency : Technique and preliminary results.* J Thorac Cardiovas Surg 1965;49(2):317-29.
10. Pierce GF, Mustoc TA, Lingelbach J, Masakowski VR, Griffin GL, Senior RM, Dcuel TF. *Platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β enhance tissue repair activities by unique mechanisms.* J Cell Biol 1989; 109:429-40.
11. Sato N, Beitz JG, Kato J, Yamamoto M, Clark JW, Calabresi P, Frackelton AR. *Platelet-derived growth factor indirectly stimulates angiogenesis in vitro.* Am J Pathol 1993;142:1119-30.
12. Risau W, Drexler H, Mironov V, Smits A, Siegbahn A, Funke K, Heldin CH. *Platelet-derived growth factor is angiogenic in vivo.* Growth Factors 1992;7:261-6.
13. Brogi E, Wu T, Namiki A, Isner JM. *Indirect angiogenic cytokines upregulate VEGF and bFGF gene expression in vascular smooth muscle cells, whereas hypoxia upregulates VEGF expression only.* Circulation 1994;90:649-52.
14. Nicosia RF, Nicosia SV, Smith M. *Vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and insulin-like growth factor-1 promote rat aortic angiogenesis in vitro.* Am J Pathol 1994;145:1023-9.
15. 성숙환, 원태희. *염기 섬유아세포 성장인자가 토끼기관지의 자가이식편의 초기 혈관재형성 및 상피세포 재생에 미치는 영향.* 대흉외지 1997;30:559-65.
16. Yanagisawa-Miwa A, Uchida Y, Nakamura F, Tomaru T, Kido H, Kamijo T, Sugimoto T, Kaji K, Masanori U, Kurashima C, Ito H. *Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor.* Science 1992;257:1401-3.
17. Fasol R, Schumacher B, Schlaudraff K, Jauenstein KH, Seitelberger R. *Experimental use of a modified fibrin glue to induce site-directed angiogenesis from the aorta to the heart.* J Thorac Cardiovas Surg 1994;107(6): 1432-9.
18. Landau C, Jacobs A, Haudenschild CC. *Intrapericardial basic fibroblast growth factor induces myocardial angiogenesis in a rabbit model of chronic ischemia.* Am Heart J 1995;129:924-31.
19. Lazarous DF, Shou M, Stiber JA, Dadhania DM, Thirumurti V, Hodge E, Unger EF. *Pharmacodynamics of basic fibroblast growth factor : Route of administration determines myocardial and systemic distribution.* Cardiovasc Res 1997;36(1):78-85.
20. Unger EF, Sheffield CD, Epstein SE. *Heparin promotes the formation of extracardiac to coronary anastomoses in a canine model.* Am J Physiol 1991;260(5Pt2):H1625-34.
21. Czyrski JA, Gawlikowski W. *Activity of human, bovine and porcine platelet-derived growth factor in a radioreceptor assay with human placental membrane protein.* FEBS Letters 1987;219(2):331-4.
22. Legrand E, Senter LH, Gamelli RL, Kiopers TC. *Evaluation of PDGF-BB, PDGF-AA, bFGF, IL-1, and EGF dose responses in polyvinyl alcohol sponge implants assessed by a rapid histologic method.* Growth Factors 1993;8:315-29.
23. Martins RN, Chleboun JO, Scllers P, Sleight M, Muir J. *The role of PDGF-BB on the development of the collateral circulation after acute arterial occlusion.* Growth Factor 1994;10:299-306.
24. Kelly JL, Sanchez A, Brown GS, Chesterman CN, Sleight MJ. *Accumulation of PDGF B and cell-binding forms of PDGF A in the extracellular matrix.* J Cell Biol 1993; 121:1153-63.

=국문초록=

배경: 관상동맥 협착에 대한 치료법으로 관상동맥우회로술(coronary artery bypass graft)이 사용되나 고령자나 미만성 관상동맥질환(diffuse coronary artery disease) 환자에서는 적용하기 어려운 단점이 있다. 이러한 단점을 극복하기 위하여 혈관재형성촉진에 대한 연구가 이루어지고 있으며 혈소판 유래 성장인자(platelet derived growth factor, PDGF)는 혈관재형성인자로 알려져 있고 그중 PDGF-BB가 가장 강력하게 혈관재형성반응을 활성화하는 것으로 알려져 있어 토끼 심근에 내유동맥(internal mammary artery) 이식시 PDGF-BB의 심근 혈관재형성 효과를 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 실험군을 3가지로 나누었으며, I군은 관상동맥의 한 분지인 좌전하행지에 봉합사만을 결찰하고 다른 처치를 하지 않은 군이고, II군은 내유동맥을 이식한 군이며, 제 III군은 내유동맥이식 후 그 주위에 PDGF-BB를 투여한 군으로 하였다. 실험방법은 좌전하행지(left anterior descending branch)부위에 의해 혈액공급받는 좌심실에 내유동맥을 이식하고 그 주위에 PDGF-BB를 투여하였으며 2주일 후에 좌전하행지 근위부에 걸어두었던 봉합사를 결찰하였고, 혈관조영술과 경색부위 측정 및 hematoxylin eosin염색을 하였다. **결과:** 1. 제 I군은 15마리중 3마리가 생존하였고, 제 II군은 15마리중 8마리가 생존하였으며 I군에 비하여 유의하게 생존율이 높았고($P<0.05$), 제 III군은 15마리중 14마리가 생존하여 II군에 비하여 보다 유의한 높은 생존율을 보였다($P<0.01$). 2. 심장 전체에 대한 경색 위험부위의 면적비는 각 군간의 차이가 통계적으로 유의하지 않았으나, 경색위험부위에 대한 경색부위의 면적비는 I군과 II군 사이, 그리고 II군과 III군 사이에서 각각 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P<0.01$). 3. 혈관조영소견상 II군은 내유동맥으로부터의 심근 혈관재형성이 관찰되었으나 혈관조영이 미약하였으며 그 범위도 국한되어 있었고, 제 III군은 혈관조영이 잘 되었으며 그 범위도 좌심실 전체에서 광범위하게 발생하였다. 4. 내유동맥 이식부위의 병리조직학적소견상 제 I군은 심근경색의 초기 소견인 다형핵백혈구가 심하게 침윤되어있는 소견을 보였고, 제 II군은 혈관재형성이 미약하고 다형핵백혈구가 약간 침윤되는 소견을 보였으며, 제 III군은 활발한 혈관재형성이 관찰되었고 다형핵백혈구는 관찰되지 않았다. **결론:** 토끼에서 PDGF-BB 투여로 내유동맥으로부터 심근으로 혈관재형성 촉진이 관찰되었고 좌전하행지의 결찰에 의한 심근경색을 감소시킬 수 있었다.

- 중심단어:** 1. 관재형성
2. 심근경색증
3. 혈소판 유래 성장인자
4. 내유동맥