

# 내피세포 의존 혈관 확장

## Flow Mediated Dilation

가천의대 · 한승환/박정범/고광곤

## 8.1. 혈관 내피세포

혈관 내피세포(Endothelium)는 단지 혈관벽내에 순환하는 혈액의 유출을 방지하는 해부학적 장벽이라기 보다는, 1) 혈관장력 조절, 2) 혈관벽의 부분적 세포 성장 및 세포의 기질 침착을 조절, 3) 혈액내 강력한 유해 결과를 초래하는 물질과 세포로부터 혈관을 보호, 4) 부분적 손상에 대한 혈액응고, 염증, 그리고 수선 반응에 의한 혈관의 항상성을 유지하는 대사적으로 활성인 기관 체계이다. 내피세포의 항상성을 유지할 때 핵심적인 역할을 담당하는 Nitric oxide (NO, 산화질소)는 내피세포에서 amino acid L-arginine으로부터 Nitric oxide synthase의 endothelial isoform(eNOS)에 의해 생성된다.

NO는 proinflammatory cytokine, chemokine, adhesion molecule들의 표현을 방해하여 백혈구의 혈관내 모집(vascular recruitment)을 제한하고, 혈관 평활근의 증식, 혈소판의 응집을 차단하며 또한 혈관내 혈전 형성에 중요한 역할을 담당하는 tissue factor의 생성을 막는 역할을 하여 결국 NO는 혈관 내피세포 기능(endothelial function)을 조절하는 핵심적인 역할을 담당한다.

고콜레스테롤혈증, 고혈압, 흡연, 당뇨병, 에스트로젠 결핍, 고호모시스테인혈증, 그리고 노화 및 현재까지 알려지지 않은 요인(예: 유전적, 환경적 요인)에 의하여 내피세포 기능장애가 야기되며, 이러한 내피세포 기능장애는 죽상경화증의 전 과정 즉, 염증, 지단백의 산화, 평활근세포의 증식, 세포의 기질의 침착 혹은 분해, lipid-rich 물질의 축적, 혈소판 활성화, 그리고 혈전 형성을 촉진하여 결국 동맥경화에 의한 합병증 발현을 유발시키게 된다.

내피세포 기능 평가 방법은 Furchgott와 Zawadzki 등이 endothelium dependent relaxing factor(이후에 NO로 밝혀짐)을 발견한 이후 비약적인 발전이 이루어졌다. Ludmer 등은 관동맥조영술을 통하여 관동맥으로 내피세포-의존성 혈관확장제인 아세틸콜린을 주입하여 정상적인 관동맥에서는 확장이 일어나나 내피세포 기능장애가 있는 관동맥에서는 비정상적으로 혈관 수축이 일어남을 증명하였다. 즉, 정상인 건강한 혈관에서 acetylcholine의 주입은 내피 세포 의존 산화질소의 분비를 일으켜 혈관을 확장시키지만, 질병 상태의 혈관에서는 산화질소의 효과가 감소하고 반대로 muscarinic smooth muscle activation에 의

해 혈관 수축을 일으키게 된다. 이러한 acetylcholine 유도혈관 수축은 내피세포 기능장애에서 보이는 가장 초기 현상 중 하나로 cold pressor stimuli나 혈류매개 혈관 확장반응(flow mediated dilation: FMD)과 같은 다른 내피세포 의존 자극에 대한 비정상적 반응과 일치도가 높은 것으로 알려져 있다. 관동맥조영술을 통한 내피세포 기능검사는 침습적인 방법으로 관동맥조영검사가 필요하지 않은 대다수의 대상자들에게 부적절한 방법이다.

한편, 전완 저항 혈관 forearm resistance vessel)의 내피세포 기능은 동맥내 도자를 통하여 strain-gauge plethysmography를 이용한 전완 혈류 측정을 통하여 측정할 수 있다. 이 방법은 내피세포 기능의 기전을 연구하는 데 유용하나 역시 동맥내 도자를 삽입해야 하는 등 제한점이 있다. 현재 이용하고 있는 혈액역학적인 내피세포 기능평가 방법은 표 1과 같으며 표에서 기술된 특성이 있다.

내피세포 기능평가법 중에서 상완동맥에서 flow mediated dilation을 측정하는 방법은 비침습적 측정 방법으로 conduit artery의 내피세포 기능을 평가하는 표준 검사법으로 그 재현성과 유용성, 예후에 미치는 영향 등에 대해 많은 임상

표 1. Methods for clinical assessment of endothelial function

Technique (Outcome Measure)	Noninvasive	Repeatable	Reproducible*	Reflects Biology	Reversible	Predicts Outcome †
Cardiac catheterization (change in diameter, change in coronary blood flow)	-	-	+/-	+	+	+
Venous occlusion plethysmography (change in forearm blood flow)	-	+/-	+/-	+	+	+
Ultrasound FMD (change in brachial artery diameter)	+	+	+/-	+	+	+‡
PWA (change in augmentation index)	+	+	+/-	+	-	-
PCA (change in reflective index)	+	+	+/-	+	-	-
PAT (change in pulse amplitude)	+	+	+/-	+	-	-

+ : indicates supportive evidence in literature. - : insufficient evidence. FMD: flow mediated dilatation. PWA: pulse wave analysis. PCA: pulse contour analysis; and PAT: pulse amplitude tonometry. \* Reproducibility of PWA, PCA, and PAT has been less extensively investigated than FMD. † Studies that link PWA, PCA, and PAT to outcome have not yet been reported. ‡ FMD is currently the standard for noninvasive assessment of conduit artery endothelial function because there is considerable clinical trial experience, validation, a firm, link to biology, and association with cardiovascular events(Deanfield et al. Circulation 2007;115:1285.).

연구를 통해서 그 유용성이 증명되었다.

## 8.2. FMD 검사법

상완동맥의 혈관 반응도의 측정은 Celermajer와 Deanfield가 제안한 술기법을 이용하여 측정한다. 검사 시작 전 대상자는 누운 자세로 10분간 충분히 안정을 취한 후 1부와 2부 검사로 나누어 약 40분 가량 검사를 진행하게 된다.

먼저, 1부 검사(endothelium-dependent vasodilation measurement)는 대상자를 똑바로 눕힌 후 10분간 휴식 후에 고해상도 초음파 탐촉자(10.0MHz linear-array transducer)를 이용하여 우측 상완동맥에서 영상을 얻는다. Antecubital fossa 전방부에서 상완동맥의 기준 영상을 얻는다(그림 1, 2). 동맥의 영상은 장축으로 중심부를 전후하여 혈관 내막층(intima layer)이 가장 깨끗하게 보이는 곳을 골라 중심을 맞춘다. 팔은 검사를 하는 동안 움직이지 않게 한 후 적절한 위치가 정해지면 피부에 표시한다. 여기에서 기준 영상을 얻고 혈관과 70도의 각도로 pulsed Doppler를 이용하여 동맥 혈류의 속도를 측정한다(그림 3).



그림 1. 실제 FMD 검사를 하는 모습.  
상완동맥 혈관에 굴곡이 있거나 매끄럽지 못한 부분은 가급적 피해서 검사를 한다.

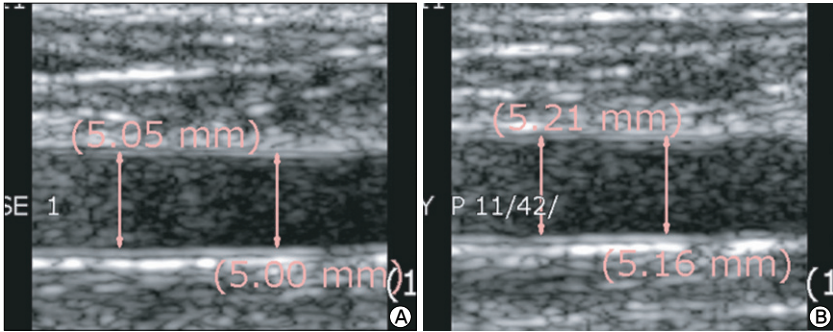


그림 2. The FMD measurement of baseline and hyperemic response on brachial artery: Endothelium-dependent vasodilation.

A: Baseline. B: The measurements of reactive hyperemia on brachial artery. The measurement was done at 60seconds after cuff release.

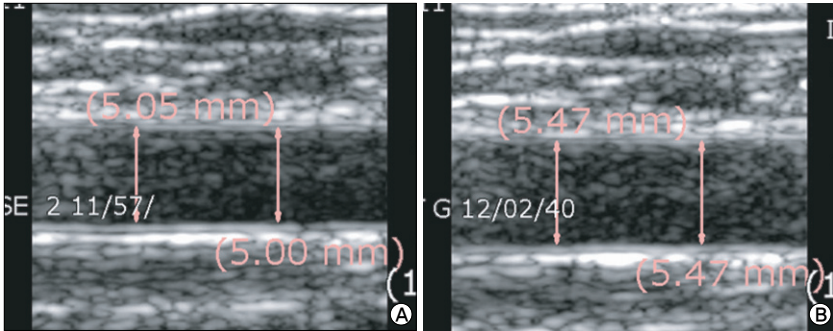


그림 3. The FMD measurement of baseline and after sublingual nitroglycerin on brachial artery: Endothelium-independent vasodilation, A: Baseline measurement. B: The measurements of endothelium-independent vasodilation after sublingual nitroglycerin. The measurement was done at 3minutes after sublingual nitroglycerin.

혈관 내경의 면적과 혈류속도를 이용하여 혈류량을 계산한다. 내피세포-의존성 혈관 확장 정도는 flow mediated vasodilation에 의해 혈류를 증가시키는 reactive hyperemia를 이용하여 상완동맥의 직경 변화를 측정함으로써 계산한다. 상완부에 압박대(cuff)를 감은 후에 250mmHg의 압력으로 5분 동안 압박대를 팽창시켜 상완부로의 혈류를 차단한 후 압박대를 이완시키면 상완부의 산소 결핍을 보완하기 위하여 상완동맥의 혈류량이 증가하게 된다. 압박대를 이완시킨 후 동맥 혈류속도를 15초 동안 측정하고 90초까지 계속적으로 상완동맥의 영상을(가천의대에서는 60초에 측정된 결과를 이용함) 얻는다.

2부 검사(endothelium-independent vasodilation measurement)에 앞서 약 15분간 안정을 취한 후 상완동맥이 기저 상태로 돌아온 후 상완동맥의 기본 직경과 혈류속도를 측정한다. 내피세포 비의존성 혈관 확장 반응을 보기 위하여 Nitroglycerin 0.6mg(이하 NTG)을 설하 투여하고 약 3분 후 혈관의 직경과 혈류속도를 측정한다.

**기술적인 TIP :** 대상자들의 팔을 쉬게 하는 동안 대상자들이 팔을 많이 움직이지 않도록 주의를 줘야 할 것이다. 왜냐하면 대상자가 팔을 움직이는 동안 1부 검사때 했던 검사 위치가 흐트러질 뿐만 아니라 검사했던 위치의 Land marker가 생각보다 쉽게 변화하거나 다른 위치로 이동해 있기 때문에 Land marker만 보고 검사를 하게 되는 경우 1부 검사 때 했던 위치와 다른 위치에서 2부 검사를 시행하게 될 것이다. 특히, 검사자가 초보인 경우엔 Land marker에 대한 의존도가 높으므로 더욱 주의를 기울여야 할 것이다.

검사가 끝난 후 NTG 약효의 영향으로 다소 어지러울 수 있으며, 민감한 경우 속이 매스껌거나 두통이 올 수도 있다. 하지만 대개 약 15분~20분 정도 지나면 약효가 사라지며 이러한 증상도 자연스럽게 없어진다.

심전도상 R파(end-diastole)에 상응하는 영상을 선택하여 심초음파의 하드디스크에 저장한 후 컴퓨터에 영상을 디지털화한다. 혈관 확장 반응(% flow mediated dilation)은 기저치 직경에 대한 늘어난 직경을 백분율로 계산하여 구한다(그림 4).

### 8.3. FMD 검사시 주의 사항

- 1) 비타민 제제, 여성 호르몬 제제 등을 적어도 2개월 동안 복용하지 않은 상태
- 2) 아스피린, 소염 진통제 등은 검사 10일 전부터는 복용하지 않도록 주의하여야 한다.
- 3) 검사 전날 자정 이후부터는 커피와 같은 카페인인 들어있는 음료의 섭취도 삼가 해야 한다.
- 4) Vasoactive drug을 중단할 필요가 없다는 보고가 있지만, 일반적으로 약제에 의한 영향을 최소화하기 위하여 vasoactive drug는 적어도 48시간 전에 중단하도록 한다.

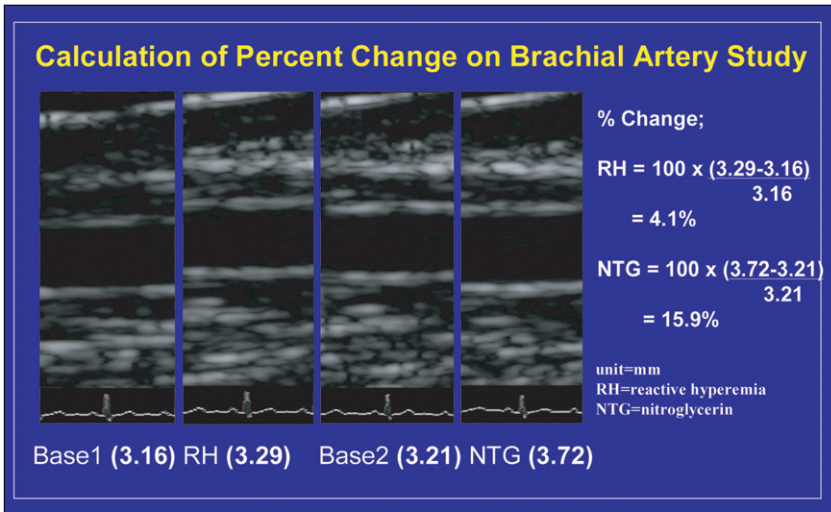


그림 4. The calculation of the percent change of FMD response to hyperemia and after sublingual nitroglycerin on brachial artery.

## 8.4. 상완동맥 혈관초음파 검사의 재현성

상완동맥 혈관초음파 검사의 변이도(variability)는 2% 내외로 알려져 있는데, Sorensen 등은 40명의 건강인을 대상으로 네 번의 상완동맥 직경 측정결과를 보고하였다. 네 번의 측정 결과상 0.1mm 이상의 오차는 보이지 않았고, 평균 오차는 0.04mm 정도였으며, 상완동맥 혈관 측정시 총 변이계수는 1.8%, 각각의 관찰시 변이계수는 2.5% 이내였다고 보고하였다. 4~8% 이상의 혈관매개 확장 반응은 자연적인 변이 정도 보다 통계적으로 의미 있게 크며, 실제 임상 연구에서 치료 효과를 검증하기 위해서는 적어도 2% 이상의 혈류매개 확장 반응이 보여야 함을 제시하였다. 가천의대 길병원 심장센터 심장내과 상완동맥 혈관초음파 연구진의 시험자 내 또는 시험자 간의 최대 직경에 대한 변이도는  $0.004 \pm 0.038\text{mm}$  와  $0.005 \pm 0.091\text{mm}$ 였다. 또한 혈류매개 확장 반응에 대한 시험자 내 또는 시험자 간의 변이도는  $0.07 \pm 1.29\%$ 와  $0.17 \pm 1.26\%$ 였다.

이러한 결과들은 검사시 충분한 주의와 어느 정도 경험 축적이 된다면 상완동맥 혈관초음파를 이용한 내피세포 기능측정 방법이 충분한 재현성과 정확성을

가지는 적절한 비침습적 검사법임을 보여주고 있다.

## 8.5. FMD 검사의 임상적 의의

FMD 검사는 동맥경화의 정도를 예측하는 데 유용한 검사법임이 증명되었고, 특히 다른 허혈성 심질환의 위험요인에 독립적으로 향후 심혈관 질환 발생을 예측하는 것이 많은 연구를 통하여 증명되었다(표 2, 그림 5).

또한, Modena 등은 항고혈압제 치료 시행 이후에 FMD의 호전을 보인 환자

표 2. The prognostic value of endothelial function test

Study	Population	Vascular bed	Test of endothelial function	No. of patients	Follow-up, mo	Clinical events
Al Suwaidi et al <sup>65</sup>	CAD	Coronary resistance vessels	Acetylcholine	157	28	MI, cardiovascular death, revascularization, CHF
Schachinger et al <sup>67</sup>	CAD	Epicardial coronary arteries	Acetylcholine and flow mediated dilation	147	92	MI, cardiovascular death, revascularization, unstable angina, ischemic stroke
Halcox et al <sup>68</sup>	CAD	Epicardial coronary arteries and resistance vessels	Acetylcholine	308	46	MI, cardiovascular death, unstable angina, stroke
Perticone et al <sup>69</sup>	Hypertension	Forearm resistance vessels	Acetylcholine	225	32	Cardiac, cerebrovascular, peripheral vascular
Heitzer et al <sup>40</sup>	CAD	Forearm resistance vessels	Acetylcholine	281	54	MI, cardiovascular deaths, ischemic stroke, revascularization
Neunteufl et al <sup>41</sup>	CAD	Brachial arteries	Flow mediated dilation	73	60	MI, revascularization
Gokce et al <sup>42</sup>	PAD	Brachial arteries	Flow mediated dilation	187	1	Cardiovascular death, MI, unstable angina, stroke
Modena et al <sup>63</sup>	Hypertension, postmenopausal	Brachial arteries	Flow mediated dilation	400	67	Cardiovascular events
Gokce et al <sup>43</sup>	PAD	Brachial arteries	Flow mediated dilation	199	14	Cardiovascular death, MI, unstable angina, stroke
Targonski et al <sup>40</sup>	Risk factors, but normal coronary arteries	Coronary resistance vessels	Acetylcholine	503	16	Cerebrovascular events

Ganz et al. Circulation 2003;108:2049.

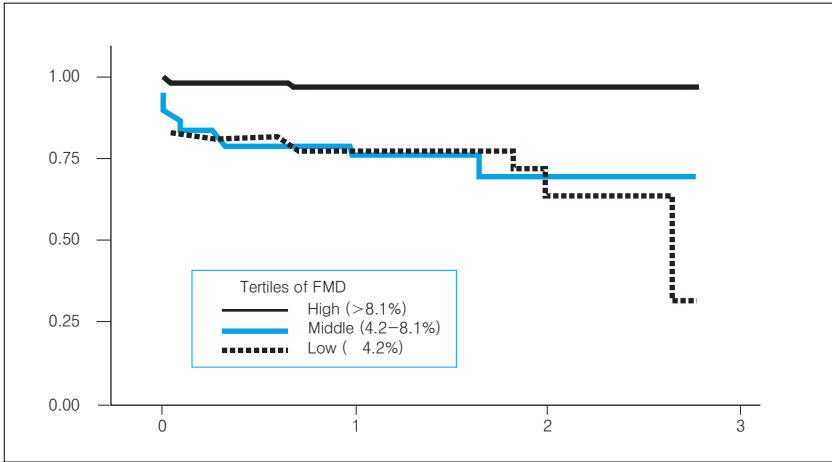


그림 5. FMD response to hyperemia predicts the long term prognosis by cardiovascular events. Gokce et al. J Am Coll Cardiol 2003;41:1769.

군은 치료 이후에도 지속적인 내피세포 기능장애를 보인 환자 군에 비해 심혈관 질환의 위험도가 감소됨을 보고하였다.

이렇듯 상완동맥 초음파 검사를 이용한 혈류매개 확장능 변화의 관찰은 실제 임상에서 관동맥 질환이 진행된 환자에서 뿐만 아니라 임상적으로 증상이 나타나지 않은 초기 동맥경화증 환자에서도 동맥경화증의 진행을 조기에 발견하여 그 진행을 예방하는 데 많은 도움을 줄 수 있으며, 또한 동맥경화증의 진행을 예방하거나 치료할 수 있는 여러 약제들의 효과를 보기 위한 반복 검사로 매우 유용하게 사용하고 있다. FMD 검사의 제한점은 검사자의 기술 능력이 결과에 상당한 영향을 미칠 수 있기 때문에 검사자는 적어도 3~6개월 정도의 수련 기간을 요한다는 점이다.

## 8.6. 결론

- 1) 경험적 후, 충분한 주의를 기울여 검사를 시행한다면 임상에서 쉽게 시행할 수 있고 또한 재현성과 정확성이 뛰어난 검사법이다.
- 2) 상완동맥 초음파 검사를 이용한 혈류매개 혈관 확장 반응의 관찰은 동맥경화증의 조

기 진단 및 조기 치료 나아가 예방을 위한 반복적인 검사가 가능한 비침습적 검사방법으로 매우 유용하게 사용되고 있다.

- 3) 최근 연구결과들에 의하면 내피세포 기능 이상과 동맥경화증을 조기에 발견하여 치료할 경우에는 거의 정상 혈관 상태로 돌릴 수 있다고 보고하고 있다.

## 참고문헌

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
2. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
3. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115:1285-95.
4. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
5. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003;108:2049-53.
6. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1769-75.
7. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1978-85.
8. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation* 2004;110:3687-92.