

죽상경화증의 병태 생리

Pathophysiology of Atherosclerosis

고려의대 · 서홍석

2.1. 서론

심혈관 질환의 기저병리 상태인 죽상경화는 아직도 정확한 원인이 알려져 있지 않다. 그러나 죽상경화성 혈관 질환의 유병과 밀접한 관계가 있는 위험 인자는 많이 알려져 있으며, 나이, 성별(남자), 고혈압, 흡연, 고지혈증, 비만과 대사 증후군, 당뇨 및 운동부족 등을 들 수 있다. 또한 일단 발병된 죽상경화성 혈관 질환은 임상적으로 재발되는 위험도가 높고, 조절이 매우 어렵기 때문에 질병으로 발현되기 전에 위험인자를 교정하여 심혈관 질환의 발생을 예방하는 것이 가장 쉬우면서 효과적이다.

죽상경화의 조직학적 변화는 동맥의 내막이 두꺼워지는 것(intimal hyperplasia)으로 알려진 바, 내막에 주로 변화가 초래되나 많은 경우 혈관 전층에 변화가 동반되기도 한다. 즉, 혈관의 가장 내측에 있는 혈관 내피세포의 이상을 초래하며, 내막이 두꺼워지고, 점차 죽 모양의 콜레스테롤 덩어리와 주위의 섬유화 덮개가 형성되어 혈관이 굳어지게 된다. 중막의 근육 세포는 파괴되어 얇아지고, 외막은 염증 세포의 침윤으로 혈관의 재구도를 초래하여 혈관 내경이 유지되다가 결국 좁아지거나 막힌다. 죽상경화는 원인이나 위험 인자가 무엇이든 조직학적으로 거의 같은 병리 소견을 나타낸다. 혈관의 내경은 재구도 현상으로 거의 유지되나 임상적 증상이 발현되는 경우 대개 내막에 염증이 동반되면서 덮개가 약해져 죽상종이 파열되거나 침식되어 혈관 내에 갑자기 혈전이 형성되면서 혈관이 막히거나 급격히 좁아지는 것이 특징이다.

이러한 독특한 병태 생리적 특성 때문에 혈관에 죽상경화가 많이 진행될 때까지는 거의 누구나 본인이 이러한 병에 걸려있는지를 알 수 없다. 그러다가 어느 순간부터 갑자기 가슴이 아프다던가, 또는 다른 증상이 나타난다. 즉, 생명이 위태로운 경우도 아무런 경고없이 건강한 것처럼 보여 증상이 나타나지 않는 것이 바로 함정이라고 할 수 있다.

2.2. 죽상동맥경화의 병인론

현재까지 알려진 죽상동맥경화의 병인론을 간단히 소개해 보면 Virshow

(1856), Aschoff (1920), Anitschkow (1933) 등이 주장한 lipid hypothesis로 이들은 고지방식을 토끼에 먹인 결과 사람의 죽상동맥경화와 비슷한 병변이 발생되었으며 저지방식을 먹이면 병소가 없어지는 것을 관찰하여 보고한 바 있다. 그러나 이들의 실험동물의 병변은 abundant lipophages, absent hyalinization of plaque, little sclerosis, little stenosis, no ulceration 등의 소견으로 사람의 병소와는 상이하러 많은 차이를 보이고 있다. Crawford와 Blankenhorn (1991)은 lipid autoxidation hypothesis를 주장하고 있으며, hypoxia (intimal thickening), high oxygen demand 등으로 oxygen radical의 생성과 변형이 일어나 죽상동맥경화가 발생한다는 이론이나 실제로 저산소증이 심한 폐순환 혈관이나, 청색증 심장병 환자 및 동정맥 shunt와 fistula의 경우에는 죽상동맥경화 병변이 발생하지 않으므로 이론과 실체가 일치하지 않고 있다. 그러나 그 후 Witzum (1994), Steinberg 및 Parthasarathy 등은 변형 LDL이 단핵구의 chemotaxis를 유도하는 것을 증명함으로써 최근 다시 주목받고 있는 상황이다. 그 외에도 Von Rokitansky (1852)와 Duguid (1946)의 thrombogenic hypothesis, Duff의 intimal injury hypothesis, Benditt과 Benditt (1973)의 monoclonal hypothesis, Benditt와 Schwartz의 unifying hypothesis, Hauss (1962), Chisolm(1991)의 mechanical or hemodynamic hypothesis, Stehbens(1993)의 vascular fatigue hypothesis 등이 있으나 이론과 실체가 정확히 일치되는 것은 없는 실정이다. 실제로 현재 가장 널리 받아들여지고 있는 죽상동맥경화의 병인론은 Russel Ross의 손상에 대한 반응(response to injury)과 Peter Libby 등의 염증(inflammation)설이다. 즉, 고혈압, 고지혈증 등의 손상이 혈관 내피세포에 주어지면 이에 대한 반응으로 혈관에 염증이 발생하고 결국은 죽상경화가 초래된다는 것이다. 최근 Dzau 등 골수의 줄기세포 역할의 장애나 노화가 혈관의 손상을 제대로 회복시키지 못하고 염증을 악화시킴으로써 죽상경화가 진행된다는 보고를 한 바도 있다.

2.3. 죽상경화의 시작과 진행

원래 Ross 등이 주장한 죽상동맥경화의 최초의 시작은 혈관 내피세포의 탈락

(denudation)이었지만, 그 후 내피세포의 기능 이상으로 정정한 바 있다. 내피 세포의 기능 이상을 초래하는 여러 원인들로는 1) LDL의 상승 및 변형 LDL, 2) 흡연, 고혈압, 당뇨 등은 혈관 내피 세포의 NADPH를 자극하여 유리기(free radicals)를 형성하고 이는 NO와 결합하여 toxic material인 ONOO-(peroxynitrite)형성, 3) 유전적 변형(genetic alteration), 4) 혈중 homocysteine의 상승, 5) chlamydia pneumoniae나 herpesvirus 등과 같은 infectious microorganisms, 6) 이들 요소의 복합적 경우 등을 들 수 있다. 이 경우 어떤 손상(injury)에 대한 혈관 내피 포의 보상적 반응이 정상과 달라진다. 최근 진행된 많은 연구에서 죽상경화의 시작 및 진행과정이 혈관에서 angiotensin II라는 물질에 의해 매개되고 있다는 것이 밝혀진 바 있다. 위험인자들이 있는 경우 혈관 벽의 조직에서 renin-angiotension system (RAS)이 국소적으로 이상 발현되고 있는 것은 잘 알려진 사실이다. 이상 발현된 angiotensin II는 혈관 내피세포를 비롯하여 중막 근육세포, 외막 섬유아세포 및 거식세포를 자극하여 NADP(H) oxidase를 발현시켜 superoxide 등의 활성산소기 [reactive oxygen species (ROS)]를 형성하여 내피세포에 산화스트레스를 증가시킨다(그림 1).

물론 NADP(H) oxidase의 발현은 angiotensin, endothelin-1, thrombin,

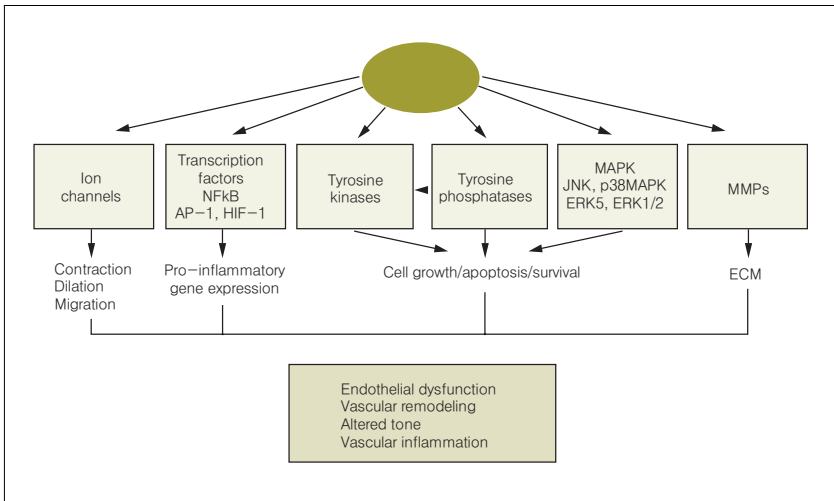


그림 1. Angiotensin II와 ROS와의 관련성(Adapted from reference 9)

serotonin 등의 vasoactive agents와 사이토카인(cytokine; IL-1, TNF α), 성장 인자(growth factor; PDGF, IGF-1, EGF), mechanical factor (cyclic stretch, laminar and oscillatory shear stress) 등에 의해 조절된다. 활성산소기의 발생은 angiotensin II에 의한 NADPH oxidase에 의해 가장 많이 생성되나 그 외에 NO 생성에 관여하는 nitric oxide synthase (NOS)의 uncoupling (NO의 생성은 줄고, peroxynitrate (ONOO $^-$) 생성이 증가)에 의해서도 발생하며, 그 외에 xanthine oxidase, cytochrome P450, mitochondrial respiratory chain enzymes, phagocyte-derived myeloperoxidase 등에 의해서도 일부 생성된다. 활성산소기는 ion channels, transcription 인자들(NF κ B, AP-1, HIF-1), tyrosine kinases, tyrosine phosphatases, MAPK, MMP 등을 자극하여 결국 내피세포는 기능 이상(endothelial dysfunction)을 초래하고, NO의 감소, 염증매개물질의 증가, 조직내의 angiotensin converting enzyme의 발현 및 angiotensin II 발현의 증가로 다시 이어진다(그림 2). 그에 따라 endothelin과 catecholamines가 증가되어 혈관이 수축되고, PAI-1, 혈

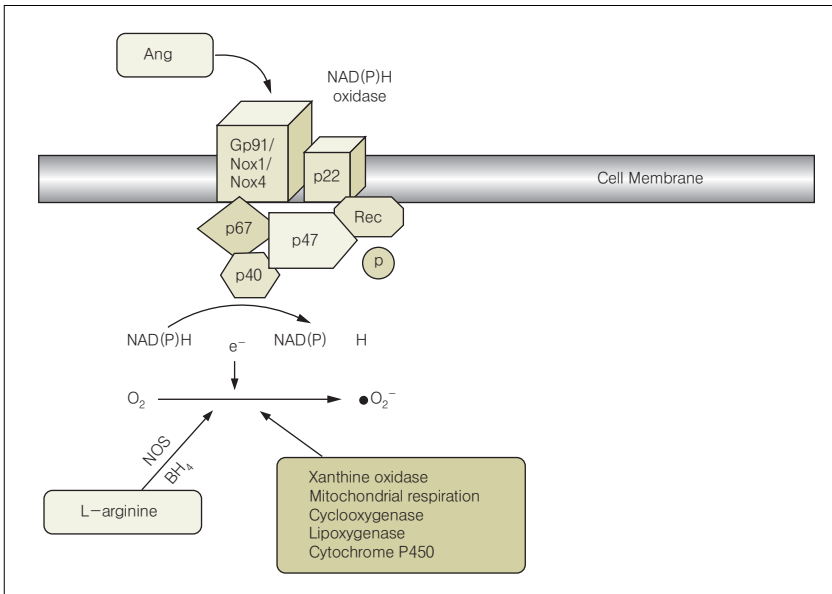


그림 2. 죽상경화에서 ROS의 역할(Adapted from reference 9)

소판 응집 및 tissue factor 발현이 증가되어 혈전이 형성되고, VCAM/ ICAM 등의 cytokines의 증가로 염증이 발생하며, 단백질 분해 및 염증 반응으로 죽상반의 파열이 발생하고, 성장인자, cytokines 및 matrix의 증가로 혈관의 두께가 증식하고 remodeling이 동반된다. 더불어 angiotensin II는 RhoA/Rho kinase를 활성화하여 혈관을 수축하고, insulin 저항성을 증가시키며, 혈관 재구도 및 죽상경화에도 연결되는 것으로 연구되고 있다(그림 3). 한편, 위험 인자와 연관된 여러 손상으로 인해 혈관 내피세포의 손상 또는 기능 이상이 동반되면, NO의 생성이 줄고, 그에 따른 보다 많은 양의 혈중 콜레스테롤이 혈관 내막(intima)으로 침투하게 되고, 일단 내막의 콜레스테롤은 주위의 세포외기질(extracellular matrix)과 친화력이 강해 쉽게 혈액으로 다시 나가지 못하게 되어 주위에 활성산소기와 결합하여 산화가 시작된다. 특히 당뇨 및 대사증후군 등이 있는 경우는 크기가 작고 dense한 LDL의 형성이 많아져서 혈중 콜레스테롤

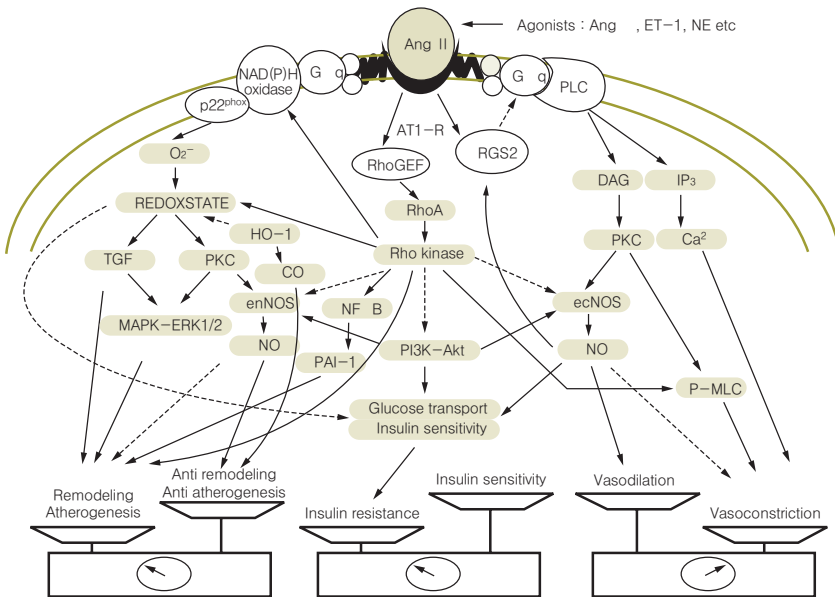


그림 3. Rho와 심혈관 질환의 관련성(Adapted from reference 10)

수치가 높지 않더라도 보다 쉽게 혈관벽으로 많은 양의 LDL이 깊이 침투하게 되므로 산화가 그만큼 많이 일어날 수 있다. 초기 산화물질인 minimally oxidized low density lipoprotein (MM-LDL)은 강력히 염증을 야기하는 물질로 주위 혈관벽 세포들이 각종 cytokines, adhesion molecules 및 chemoattractants를 생성하게 자극하여 혈관벽에 대한 내피세포의 투과성(permeability)이 증가함은 물론이고 백혈구와 혈소판이 보다 쉽게 내피세포에 달라붙도록(adhesiveness) 변화된다. 또한 내피세포가 항응고 작용보다는 친응고 작용이 강해지며, vasoactive molecules, cytokines, growth factors 등을 분비하고, 이러한 원인이 제거되지 않으면 계속적으로 혈관내의 염증반응이 지속된다. 결국 염증세포인 단핵구와 T-임파구가 침윤된다. 혈액내의 단핵구가 혈관벽 안으로 이동하면 거식세포로 형질 변환되고 혈관내의 산화된 콜레스테롤을 SR-B1 등의 수용체를 통해 세포내로 섭취하여 결국 거품세포로 전환되어 혈관내 축적되었던 콜레스테롤을 혈액내로 방출하게 된다. 그러나 혈관 손상이 계속되는 경우 콜레스테롤의 혈관내 유입이 계속되어 이러한 방어기전을 압도해 혈관내막에는 세포내에 콜레스테롤이 가득 차 있는 거품세포의 층이 광범위하게 퍼지게 된다. 이러한 상태를 병리학적 소견으로 초기 동맥경화증의 전형적 소견인 지방선(fatty streak)이라고 하며 세포내에 많은 콜레스테롤이 함유되어 있는 것이 특징이다.

MM-LDL은 보다 심하게 산화된 oxidized LDL (Ox-LDL)이 형성되며 이 Ox-LDL의 성격은 MM-LDL과는 달리 염증성은 매우 약하나 세포독성이 강해 Ox-LDL을 다량 함유하고 있는 거품세포가 apoptosis 또는 necropsos를 일으키게 되어 세포의 간질에 콜레스테롤 축적이 일어나기 시작한다. 이러한 세포의 간질내 콜레스테롤은 쉽게 합쳐져 무세포성 지방핵(lipid core)을 형성하며 그와 동시에 혈관중막의 근육세포가 내막의 무세포성 지방핵의 안쪽으로 이동 증식하여 많은 양의 섬유화 조직을 형성함으로써 무세포성 지방핵을 감싸는 덮개를 형성한다. 즉, 죽상종(atheroma)을 형성하는 것이다.

또한 혈관외막을 통해 pericyte 등이 이동 증식하여 칼슘의 침착이 발생하기도 한다. 염증이 계속되면 죽상종 주위의 덮개에 거식세포와 임파구의 수가 늘어나면서 hydrolytic enzymes, cytokines, chemokines 및 growth factors의 분비

가 늘어나 결국 혈관벽에 보다 많은 손상이 초래되기도 한다. 즉, 덮개에 염증 세포의 침윤이 증가되면 앞서 언급했듯이 여러 변화가 초래되어 덮개의 파열이 온다는 것으로 이는 죽상동맥경화의 염증설을 뒷받침하는 좋은 증거가 된다.

또한 죽상종내에는 vasa vasorum과 연결된 새로운 혈관을 형성하지만 이 혈관들은 매우 약하여 쉽게 터져 혈괴를 죽상종내에 형성하여 갑자기 죽상종이 커지게 하는 역할을 하기도 한다.

2.4. 죽상경화의 조직학적 분류

미국심장학회에서는 관동맥의 죽상경화 진행 정도를 다음과 같이 6단계로 분류하였다(그림 4, 표 1).

- 1단계: 내막만 약간 두꺼워진 정도이며 아직 대식세포에 거품이 안 보이는 변화만 있다.
- 2단계: 내막비후가 더 진행되어 대식세포에 거품이 있으며 '지방줄무늬 병변'에 해당한다. 세포내 콜레스테롤이 주로 관찰된다.
- 3단계: 내막비후가 상당히 진행되어 있으며, 거품세포와 더불어 내막 군데군데 세포외 콜레스테롤이 뭉쳐서 나타나는 '전죽상종(pre-atheroma)' 단계이다.
- 4단계: 세포외 간질내 콜레스테롤이 합쳐져 무세포성 지방핵(acellular lipid core)을 형성하고 내막이 섬유화 조직으로 구성되어 지방핵을 감싸는 덮개가 관찰되는 전형적인 '죽상종'이 병변이다.
- 5단계: '섬유죽상종(fibro-atheroma)'으로 덮개가 두꺼운 섬유화층으로 구성되어 있다.
- 6단계: '복합병변(complicated lesion)'으로 섬유질 덮개가 파열되면서 혈관내 혈전이 발생하거나 죽상종내에 출혈이 생겨 혈괴형성으로 인해 급격히 혈관이 좁아지는 경우로서 대개 급성 임상적 상황과 연결되는 병변이다.

각 단계의 병변은 1단계에서 4단계까지는 순서대로 진행되나 그 후의 경우는 반드시 순서를 거치지 않고도 4단계에서 6단계로 바로 진행될 수 있다. 1~3단계는 거의 임상적으로 증상이 나타나지 않으나 4단계 이후는 임상증상이 동반되는 경우가 있으며, 6단계의 경우는 급성 관동맥 증후군과 뇌경색 등과 같은 급성 증

표 1. 죽상경화증의 분류(adapted from reference 9)

Terms for but Histologically Normal Intim a Segments Present From Birth		Additional Terms Used for Identical and Probably Identical Intimal Structures	
Adaptive intimal thickening Eccentric type (eccentric intimal thickening)		Intimal cushion intimal pad, spindle cell cushion, smooth muscle mass, mucoid fibromuscular plaque, focal intimal hyperplasia	
Diffuse type (diffuse intimal thickening)		Musculoelastic intimal thickening, intimal hyperplasia	
Histological Classification and Terms Used for Atherosclerotic Lesions		Additional Terms Used and Often Based on Appearance With the Unaided Eye	
Type I lesson	Initial lesson		Early lesions
Type II a lesson II b	Progression-prone type II Progression-resistant type II	Fatty streak	
Type III lesson	Preatheroma	Intermediate lesion, transitional lesion	Advanced lesions, Raised lesions
Type IV lesson	Atheroma	Fibrolipid plaque, fibrous plaque, plaque	
Type V lesson	Fibroatheroma	Complicated lesion	
Type VI lesson	Lesion with surface defect, hematoma-hemorrhage, and/or thrombotic deposit		
Type VII lesson	Calcific lesion	Calcified plaque	
Type VIII lesson	Fibrotic lesion	(Fibrous) plaque	

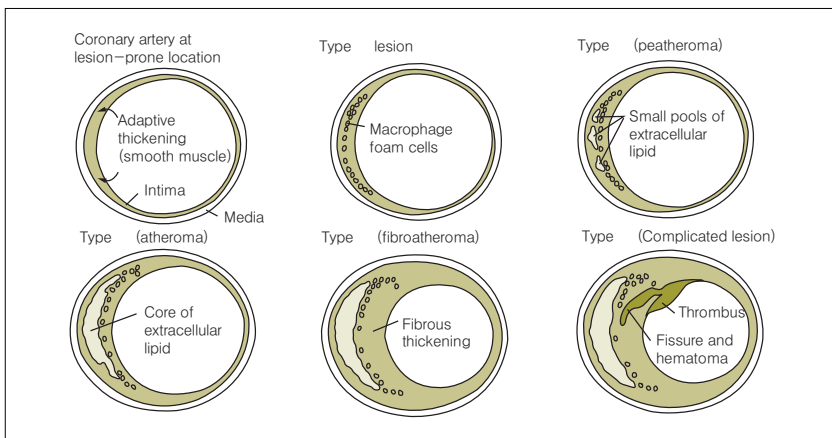


그림 4. 죽상경화증의 분류.

상이 발현되는 경우가 흔하다.

2.5. 급성 관동맥 증후군의 병태 생리

죽상경화의 과정은 상당기간 진행이 될 때까지는 혈관의 재구도 현상으로 혈관벽의 변화에 비해 내경은 거의 변화없이 유지되기 때문에 거의 모든 환자들에서 아무런 증상을 느끼지 못하며 자신은 건강하다고 생각하는 것이 특징이다. 이 경우 증상이 없는 경우라도 미국의 보고에 의하면 10대에서 17%, 50대에서는 80% 이상의 병변이 실제로 있는 것이 확인된 바 있다. 또한 관동맥 조영술 소견에서 정상을 나타낸 경우에도 보고에 따라 30~45%가 진행된 죽상반이 혈관내 초음파에서 관찰되기도 한다. 따라서 죽상동맥경화라는 질병은 중간에 죽상반의 파열이나 침식 등의 특별한 병태생리의 변화가 일어나지 않는다면 매우 안전한 양성 질환임을 반증하는 결과이다. 질환이 진행되어 죽상반이 혈관 내경의 40%를 차지할 때까지는 혈관이 바깥으로 커지다가 그 후에는 내경이 갑자기 좁아진다는 것이다. 일단 내경이 75% 정도 좁아지면 임상적으로 불안정 협심증 증상이 나타나기 시작하며 80~85% 이상 좁아지면 불안정 협심증으로 진행된다. 그러나 이러한 방식으로 협심증이 진행되는 경우는 매우 경과가 느리기 때문에 임상적으로는 극히 일부분의 환자에서만 문제가 된다. 보다 심각한 경우에는 대다수 심근경색이나 불안정 협심증 환자의 경우처럼 비교적 경한 협착 병변이 있다가 죽상반의 파열(rupture)로 인해 갑작스럽게 혈관내 혈전이 형성되어 혈류가 차단되거나 감소하여 갑자기 임상 증상이 발현되기 시작한다.

죽상반의 파열은 대개 세포외 간질에 형성되어 있는 무세포성 지질핵에 콜레스테롤이 풍부해지면, 주위에 거식 세포와 T-세포의 침윤이 많아지고, 거식 세포에서 T-세포의 자극으로 matrix metalloproteinase(MMP)의 생성이 왕성해지고, 섬유질 덮개에 있는 근육 세포의 이동과 증식을 T-세포가 억제하여 matrix 생성이 줄어들면 섬유질 덮개가 얇아지고 결국은 두께가 가장 얇은 어깨 부위(shoulder)에 파열이 발생하는 것으로 알려져 있다. Statin 등의 약제사용이 염증 세포들의 침윤을 줄이고, 무세포성 지질핵의 크기를 줄임으로써 죽상반 파열을 예방하는 것이다.

표 2. 죽상경화와 동맥경화의 비교

	죽상동맥경화 (atherosclerosis)	동맥경화(arteriosclerosis) 혈관경직도 증가, 혈관탄력감소
병변 특성	'inside-out' 변화 국소적, 폐쇄성 염증 반응	'out-inside' 변화 미만성, 확장성 섬유화
병태 생리	LDL 산화 내피세포 기능 이상	나이, 혈압, 외막 및 중막의 증식, 탄력섬유 감소, 콜라겐 증가와 관련성
Angiotensin II 관련성	Sensitive to Ang II, O2- other humors	Sensitive to Ang II (O2- other humors)

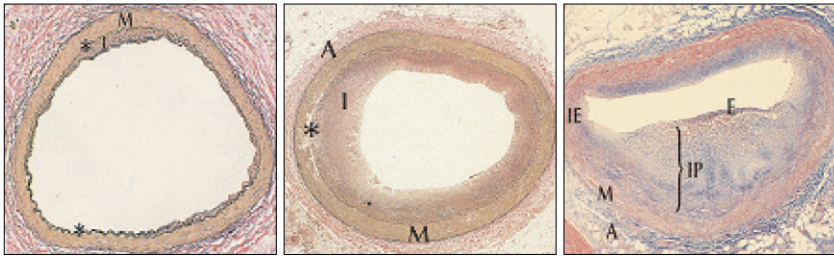


그림 5. 정상 혈관(왼쪽)과 동맥경화혈관(가운데)와 죽상경화 혈관(오른쪽).

실제로 고위험군에서 CRP 등의 상승이 있으면 급성 관동맥 증후군의 발생이 임박했다는 것을 시사하는 소견으로 해석할 수 있다. 그러나 이들 환자의 1/3~1/5의 경우는 혈관벽의 죽상반 파열이 관찰되지 않고 혈관내 혈전이 형성되는 죽상반의 침식(erosion) 형태의 병소가 관찰되고 있다. 혈관의 염증은 전신에 반영되어 CRP, SAA, angiotensinogen이 증가하며 이는 다시 혈관에 작용하여 angiotensin II의 발현이 증가되는 악순환을 초래한다.

2.6. 죽상경화와 동맥경화의 차이

죽상경화의 병리학적 소견은 앞서 언급한대로 죽상종으로, 콜레스테롤의 덩어리로 이루어진 무세포성 지방핵(acellular lipid core)과 그것을 감싸고 있는 섬유화 조직의 덮개를 나타내는 병소가 특징이다. 고콜레스테롤증을 비롯한 당뇨, 고혈압 등의 위험 인자가 관련있다고 잘 알려져 있으며 병변이 탄력동맥과 같은 혈

관에만 주로 나타나고, 진행하면서 혈관이 좁아지거나 막힐 수도 있다. 그러나 동맥경화의 병변은 내막의 비후는 있으나 죽상종이 없다(그림 5, 표 2). 또한 중막에도 퇴행성 변화가 동반되며, 탄력 섬유의 파열과 섬유화로 인한 탄력감소가 주 소견으로 심혈관 질환의 위험 인자로 작용하고 있다. 노화의 과정이나 고혈압 등에 흔히 동반되는 소견이다.

2.7. 결론

심혈관 질환은 한 번 발생하면 치료가 어렵고 이차 예방에 매우 많은 비용이 드는 것이 특징이다. 보다 근본적인 심혈관 질환의 치료와 예방을 위해 죽상동맥경화의 병태 생리를 잘 이해함으로써 죽상 경화를 단순한 혈관벽에 콜레스테롤이 침착되어 발생하는 질환으로 보는 시각을 교정하고 할 필요가 있다. 또한 노화 등과 관련된 동맥경화의 중요성은 심혈관 질환예방에 매우 도움이 되리라 생각한다.

참고문헌

1. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999;138:S419-20.
2. Young JL, Libby P. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2002;88:554-67.
3. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am J Cardiol* 2003;4(suppl):3A-6A.
4. Brasier AR, Recinos A 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1257-66.
5. Channon KM, Guzik TJ. Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors. *J Physiol Pharmacol* 2002;53(4 Pt 1):515-24.
6. Goldschmidt-Clermont PJ, Creager MA, Losordo DW, Lam GK, Wassef M, Dzau VJ. Atherosclerosis 2005: recent discoveries and novel hypotheses. *Circulation* 2005;112:3348-53.
7. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*

- 1995;92:1355–74.
8. Nissen SE. Application of intravascular ultrasound to characterize coronary artery disease and assess the progression or regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002;89(suppl):4B–31B.
 9. Touyz RM. Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells—implications in cardiovascular disease. *Bra J Med Biol Res* 2004;37:1263–73
 10. Calò, LA, Pessina AC. RhoA/Rho-kinase pathway: much more than just a modulation of vascular tone. Evidence from studies in humans. *J Hypertens* 2007;25:259–64.