

## Dexamethasone이 동맥속막과다증식에 미치는 영향에 관한 형태학적 연구

김수원, 김 선, 한승로, 김수일, 조근자, 김원식

충남대학교 의과대학 해부학교실

**간추림** : 동맥성형술후 재협착과 혈전증의 원인이 되는 속막과다증식을 억제하는 것으로 알려진 dexamethasone의 작용기전을 알아보기 위해, Sprague-Dawley계 흰쥐를 실험동물로 넓다리동맥의 속막제거술을 시행한 다음, 동맥 속막의 두께, 광학현미경적 변화 및 미세구조의 변화를 관찰하였다. 동맥속막의 두께는, 정상군에 비하여 속막제거술만을 시행한 대조군에서는 현저히 증가하였으나 속막제거술 시행후 dexamethasone투여군에서는 유의한 증가를 보이지 않았다. 투과전자현미경적 관찰에서, 대조군에서는 속탄력판 아래에서 다수의 근육섬유모세포로 생각되는 세포들이 관찰되었고, 세포사이기질의 양도 크게 증가되었으며, 이 세포들과 기질이 속탄력판에 있는 구멍을 통해 활발히 속막으로 빠져 나가고 있는 모양이 관찰되었다. 또한, 속막에는 거짓속탄력판이 형성되었고, 중간막에서 빠져 나온 세포들과 크게 증가된 세포사이기질이 관찰되었다. 그러나, dexamethasone투여군에서는 속탄력판 아래층에서 근육섬유모세포들이 감소되었고 세포사이기질의 증가도 크지 않았다. 속탄력판 구멍을 통해서는 세포자멸사를 일으킨 세포들의 것으로 보이는 다수의 분리된 올챙이모양의 핵과 사립체 군집들이 관찰되었다. 이상에서, 속막비후를 일으키는 세포는 중간막 평활근세포가 변형된 근육섬유모세포들로 생각되며, dexamethasone은 평활근세포가 근육섬유모세포들로 변형 및 활성화되는 것을 억제하고 속막내로의 이동도 억제하며 또한 평활근세포의 세포자멸사 기전 등에 의해 속막과다증식을 현저하게 억제하는 것으로 보인다.

**찾아보기 낱말** : 동맥속막과다증식, dexamethasone, 세포자멸사

### 서 론

속막과다증식(intimal hyperplasia)은 동맥의 속막 손상에 대한 증폭된 증식반응으로 회로조성술(bypass graft)에 따른 수술이나 풍선혈관성형술(balloon angioplasty) 또는 회전축종제거술(rotary atherectomy) 후에 동맥의 협착이나 후기혈전증(late thrombosis)의 가장 중요한 임상적 문제이다(McBride 등 1988, Chervu 등 1989, Healy 등 1989, Liu 등 1989, Simpson 등 1991). 물론 혈관성형술 후 재협착의 원인에 관해서는 크게 두가지 이론이 보고되어 있다. 이중 하나는 속막과다증식(Hanke 등 1990, Banai 등

1991, Pickering 등 1993)이고 또 다른 하나는 수축성 형태재구축(Glagov 1994, Isner 1994, Kakuta 등 1994, Post 등 1994, Currier와 Faxon 1995, Lafont 등 1995, Mintz 등 1996, Shi 등 1996)으로, 이 중 후자는 1990년대 중반에 대두된 이후 아직 토론의 대상이 되고는 있으나, 별다른 연구가 행해지고 있지 않으며 전자에 관해서는 지속적으로 논의가 되고 있는 실정이다.

속막과다증식은 엄밀히 말하면, 속막내의 세포수의 증가이며, 동시에 세포밖기질도 함께 증가하는 속막비후(intimal hypertrophy)라고 말할 수 있다. 이렇게 동맥 속막비후가 일어나는 현상에 대해서는 몇가지 이론이 보고되어 있다. 즉, 내피의 탈피를 동반하는 혈관손상 후에는 중간막 평활근세포들이 자극되

교신저자: 김원식 (충남대학교 의과대학 해부학교실)  
전자우편: wonsikk@cnu.ac.kr

어저 형태적 변화를 일으킨 후 통제할 수 없는 세포 분열과 증식이 초래되고 이 세포들이 속탄력판을 가로질러 속막속으로 이동하기 때문이라는 보고(Barone 등 1989, Kocher 등 1991), 이와 함께 백혈구, 혈소판 및 부근의 내피세포들간의 복잡한 상호작용으로 collagen과 기질의 축적이 유발되고 속막비후가 발생된다는 보고(Cloues와 Cloues 1986), 속막은 hyaluronan이 풍부한 기질에 의해 국소적으로 두터워질 수 있으며, 이 hyaluronan 기질속에는 듚성듚성 중간엽세포들이 함유되어 있는데, 이들은 변형된 혈관 평활근세포로서, 이 세포들은 중간막에 주되게 위치하다가 이들이 이동한 것이라는 보고(Stary 1990), 동맥이 손상되면, 처음에는 중간막 평활근세포증식이 일어나고 다음에 중간막에서 속막으로 평활근세포가 이동하고 이어서 속막에서 평활근세포가 증식한다는 보고(Cloues 등 1983a,b) 등이 있으나, 아직 속막비후를 일으키는 세포의 정체에 대해서는 의견이 일치되어 있지 않다.

아울러, 속막과다증식과 관련하여, 속막으로 이동한 세포들이 평활근세포며 이들의 50% 정도는 계속 분열하지 않는 것을 관찰하였고(Cloues와 Schwartz 1985), 나아가 동일한 무리의 세포들이 '초기'에는 성장주기로 들어가는 것을 자극하지만, 시간이 흐른 후에는 다른 세포들은 자극되어지지 않아 더 이상의 비후가 일어나지 않을 것이라는 보고(Cloues와 Cloues 1986)도 있으나, 이 과정이 재생반응이 통제가 불가능하여 일어나는 현상인지 또는 계속적인 자극의 결과인지는 알려져 있지 않다. 즉, 정상적으로 건강한 혈관벽에서는 속막 내피세포들과 중간막 평활근세포가 비교적 조용한 상태로 존재하나 속막과다형성을 발생시키는 요인들은 이 정상적으로 휴식중에 있는 성장상태를 자극하여 속막과다형성을 일으키는 것으로 보인다는 보고(Colburn 등 1992)도 있어 속막비후의 진행과 정지등에 관해서도 의견의 일치를 보이지 못하고 있는 실정이다.

이와 함께 속막과다형성과 관련하여 지속적인 관심의 대상이 되고 있는 과제는 회로조성술과 풍선혈관성형술의 성공률을 개선하는데 도움을 줄 과다형성반응을 제한할 수 있는 성공적인 수단이 아직 확실하게 개발된 것이 없다는 점이다. 이를 위해 많은

약리학적 방법들이 속막비후 발생을 지연시키거나 예방하기 위해 시도되어졌으며, 어느 정도 성공된 바는 있다. 이 방법들에 속하는 것에는, 항혈전제제 (heparin, low-molecular weight heparin), 항혈소판제제 (aspirin), 항증식제제 (anticholinesterase inhibitors, colchicine) 및 항염증제제 (corticosteroids) 등이 있다 (Colburn 등 1992).

이들 중 항염증제제인 corticosteroids는 혈관손상 시 혈소판과 함께 축적되는 백혈구의 부착과 밀집을 억제하는 것으로 알려져 있으며, 이 염증세포들이 속막과다형성을 매개하는 것으로 알려져, 이에 관한 지속적으로 연구가 보고 되고 있다(Chervu 등 1989, Colburn 등 1992, Petrik 등 1998, Strecker 등 1998). 이들 연구를 보면, dexamethasone이 속막과다증식을 억제함을 밝혀 내기는 했으나 아직까지 그 작용기전에 관해서는 일부만을 규명한 상태이며, 더구나 내피손상에 따른 속막과다증식의 기전이 분명하지 못한 상황에서는 더욱 그러하다.

이에 착안하여 저자는, 속막비후의 발생을 억제하는 약제의 하나로 알려진 dexamethasone을 이용하여, 아직까지 논란의 대상이 되고있는 동맥속막과다형성을 일으키는 기전과 dexamethasone의 작용기전의 일부를 형태학적인 연구를 통해 알아보기 위하여 본 연구를 실시하게 되었다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물

실험동물은  $250 \pm 20$  gm의 웅성 흰쥐 (Sprague-Dawley계)를 75마리 구입(다물사이언스, Korea)하여 3주간 충남대학교 의과대학 동물사육사에서 12시간 교대명암, 온도  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ , 습도  $60 \pm 5\%$ 의 조건 하에서 고형사료와 충분한 물을 이용하여 사육한 후 실험에 사용하였다.

실험동물은 정상군, 대조군 및 dexamethasone투여군의 3군으로 나누었으며 정상군 15마리, 대조군과 dexamethasone투여군은 각각 30마리씩을 실험에 사용하였다. 정상군은 아무런 처치를 하지 않았으며,

대조군은 실험적 동맥속막제거술을 시행하고 dexamethasone투여군과 동일한 양의 생리적식염수를 매일 14일간 근육내 주사하였으며, dexamethasone투여군은 실험적 동맥속막제거술을 시행한 후 당일부터 dexamethasone (Sigma Chemicals, USA) 1,200 mg/kg/day를 근육내로 매일 14일간 투여하였다.

실험적동맥속막제거술은 Fishman 등의 방법(Fishman 등 1975)을 변형하여, halothane마취하에 왼쪽 살골부 아래 넙다리 안쪽을 절개하고 신경혈관다발에서 넙다리동맥을 분리한 후 1.5 cm 정도 길이를 택해 몸쪽과 먼쪽을 4~0 nylon으로 묶고, 30 gauge 주사바늘을 이용하여 묶은 부위 몸쪽끝과 먼쪽끝을 뚫고 생리적식염수를 서서히 주입하여 혈액을 방출하고 난 후, 주사기를 바꿔 공기를 서서히(25 mL/min.) 약 3분간 주입하여 혈관 내피를 제거한 후 천자부위를 가볍게 누르고 묶은 매듭을 풀어준 후, 피부를 봉합하였다. 피부봉합은 7.5 mm 금속클립을 사용하였으며 70% 알코올과 포비돈(povidone)으로 소독하였다.

대조군과 dexamethasone투여군은 동맥속막이 비후되기 시작하는 시기인 수술 5일후와 속막과다증식이 최대에 이르는 수술후 14일에 각각 15마리씩 ether 마취하에 수술했던 부위를 열고 속막제거술을 시행했던 넙다리동맥을 절제한 후, 일부는 광학현미경 관찰을 위해 10% 중성포르마린 용액에 고정하고, 일부는 투과전자현미경 표본을 만들기 위해 5% glutaraldehyde용액에 전고정하였다.

## 2. 광학현미경적 관찰

H-E염색을 실시한 광학현미경 동맥표본은 마이크로미터(micrometer)를 이용하여, 관을 중심으로 상하측과 좌우측 4부위에서 속막, 중간막 및 바깥막의 두께와 관의 직경을 측정하고 평균치를 취하여 각 군간의 바깥막, 중간막 및 속막 두께의 차이와 관의 크기를 비교하였다.

각 측정치는 평균과 표준편차를 구하고 정상군과 대조군, 대조군과 dexamethasone투여군사이의 각 층별 두께의 차이와 전체 동맥벽 두께의 차이를 통계학적으로 유의성 검정을 실시하였다. 유의성 검정은 Student's T-test를 이용하였다.

## 3. 전자현미경적 관찰

Dexamethasone 투여 후 동맥속막에서 일어나는 미세구조의 변화를 관찰하고자 투과전자현미경 관찰을 실시하였다. 이를 위하여 각 군의 동맥을 1 mm<sup>3</sup> 크기로 수평절단하여 2.5% glutaraldehyde(in 0.1 M phosphate buffer, pH 7.4, 4°C)에 전고정하고, 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4)에 세척한 후 1% osmium tetroxide (in 0.1 M phosphate buffer, pH 7.4, 4°C)로 후고정하였으며, 다시 동일 완충용액으로 세척한 후 ethanol로 탈수하고 propylene oxide로 치환시켰다. 포매는 경화제인 dodecynyl succinic anhydride와 methyl nadic anhydride와 가속제인 2, 4, 6-dimethylaminomethyl phenol이 혼합된 epon 812를 사용하였다. 포매된 조직은 초박절편기(Sorvall사, USA)를 사용하여 1 µm 두께의 준초박절편(semithin section)을 제작한 후 toluidine blue로 염색하여 광학현미경하에서 동맥의 절단방향이 적절하고 형태적인 변화가 뚜렷한 부위를 택하여 60~80 nm 두께의 전자현미경 관찰용 초박절편(ultrathin section)을 만들고 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색하여 투과전자현미경(Hitachi H600, Japan)으로 75 kv하에서 관찰한 후 사진촬영하였다.

## 성 적

### 1. 동맥벽의 변화

동맥 속막을 공기건조법으로 내피를 제거한 후, 5일과 14일에 각군간의 동맥벽의 두께를 측정하여 비교하여 보았다. 동맥벽 전체의 두께를 보면, 정상군은 125.5±3.21 µm인데 비해 대조군 5일군은 145.1±5.50 µm, 대조군 14일군은 187.3±3.13 µm로 정상군에 비해 현저하게 증가(p≤0.01)하였으나 dexamethasone투여군 5일군은 128.1±3.8 µm, dexamethasone투여군 14일군은 130.5±2.31 µm로 대조군에 비해 일명별로 유의한 감소를 보였다(p≤0.01).

이를 각 층별로 보면 바깥막은 대조군에서는 5일군과 14일군 모두에서 정상군에 비해 유의하게 두께가 증가(p≤0.01)하였으나 dexamethasone투여군에

**Table 1.** Thickness of arterial wall on histological section of the rat femoral artery after endothelial denudation (M±SD, μm)

Layer	Group DAT	Normal	Control 5	Control 14	Dexamethasone 5	Dexamethasone 14
Tunica adventitia		44.0±1.12	52.8±3.12**	54.3±1.20**	47.5±2.21 °°	45.4±1.12 °°
Tunica media		77.2±2.13	82.1±3.14**	82.3±2.02**	74.3±1.85 °°	77.5±1.12 °°
Tunica intima		4.3±1.03	10.2±2.10**	50.7±1.35**	6.3±1.15 °°	7.6±1.15 °°
Total		125.5±3.21	145.1±5.50**	187.3±3.13**	128.1±3.8 °°	130.5±2.31 °°

\*\* : significantly different from normal group (p≤0.01),

°° : significantly different from control group (p≤0.01),

DAT : day after treatment,

M±SD : mean±standard deviation.

**Table 2.** Changes of the luminal diameter on histological section of rat femoral artery after endothelial denudation (M±SD, mm)

Group DAT	Normal	Control 5	Control 14	Dexamethasone 5	Dexamethasone 14
Lumen	63.2±2.34	35.1±2.26**	16.1±1.20**	54.1±2.03 °°	55.2±1.35 °°

\*\* : significantly different from normal group (p≤0.01),

°° : significantly different from control group (p≤0.01),

DAT : day after treatment,

M±SD : mean±standard deviation.

서는 5일군과 14일군 모두에서 일령별로 대조군에 비해 현저히 감소하였다(p≤0.01). 중간막도 대조군에서는 5일군과 14일군 모두에서 정상군에 비해 유의하게 두께가 증가(p≤0.01)하였으나 dexamethasone투여군에서는 5일군과 14일군 모두에서 일령별로 대조군에 비해 현저히 감소하였다(p≤0.01). 한편 속막은 정상군 4.3±1.03 μm에 비해 대조군 5일군에서는 10.2±2.10 μm, 대조군 14일군에서는 50.7±1.35 μm로 현저하게 증가(p≤0.01)하였으며 dexamethasone투여군에서는 5일군에서는 6.3±1.15 μm, 14일군에서는 7.6±1.15 μm로 대조군에 비해 유의하게 감소(p≤0.01)하였다. 내피제거후 혈관벽의 두께의 증가는 속막의 증가가 주도하고 있었으며 바깥막과 중간막의 증가도 일조하고 있는 것으로 나타났다(Table 1).

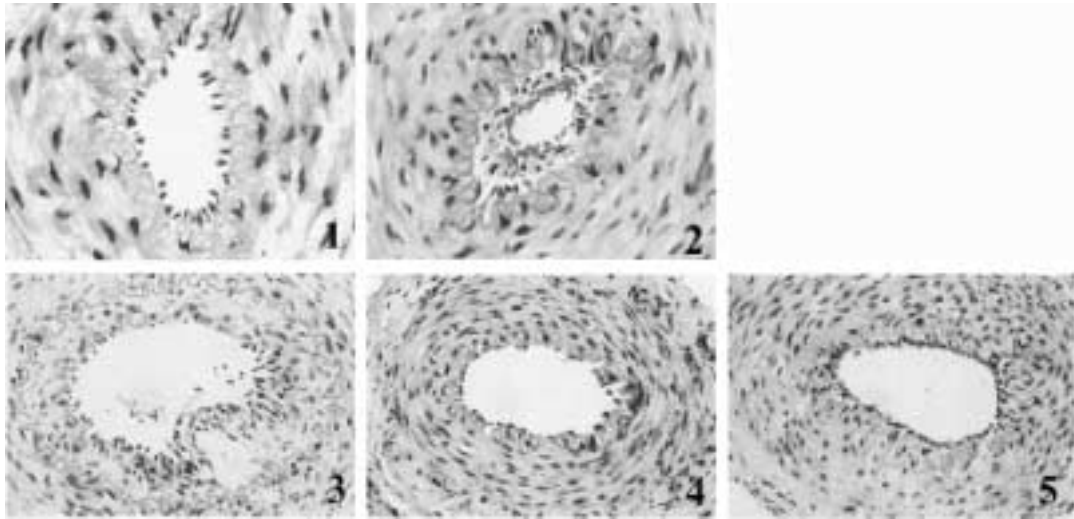
혈관벽의 변화와 함께 혈관내강 직경의 변화도 동반되는데, 정상군에서는 직경이 63.2±2.34 μm인데 비해 대조군 5일군은 35.1±2.26 μm, 14일군은 16.1±1.20 μm로 현저히 감소(p≤0.01)하였으며, dexamethasone투여군에서는 5일군이 54.1±2.03 μm, 14일

군이 55.2±1.35 μm로 대조군에 비하여는 유의하게 증가(p≤0.01)하였다(Table 2).

## 2. 광학현미경적 변화

정상군의 랫드 넙다리동맥의 가로절단면을 광학현미경으로 관찰한 바, 속막에서는 속탄력판안쪽으로 한 층으로 배열된 내피세포의 핵들이 잘 관찰되었으며, 중간막에서는 8~10층으로 혈관중심에서 동심원상으로 평행하게 잘 배열된 민무늬근육세포들과 그들의 긴 핵들이 관찰되었으며, 속탄력판 바로 아래층에서는 불규칙한 모양의 핵을 가진 세포들도 일부 관찰되었다. 바깥막에서는 불규칙하게 배열된 섬유모세포들로 이루어진 결합조직이 관찰되었다(Fig. 1).

한편, 대조군 5일군을 보면, 여러 층의 세포로 이루어진 두터워진 속막이 관찰되었고, 속탄력판 아래에서는 불규칙한 모양의 핵을 가진 세포들이 정상군에 비해 증가되었음을 알 수 있었다(Fig. 2). 대조군 14일군에서는 동근 핵이나 방추형의 핵을 가진 세포들과 5일군에 비해 크게 증가된 세포사이기질에 의해 속



**Figs. 1-5.** Light micrographs of transverse section of rat femoral arteries. (1) Normal group : single layered nuclei of endothelial cells lined the internal elastic lamina of tunica intima, about 8 to 10 layers of smooth muscle cells of tunica media, and surrounding tunica adventitia are observed. Elongated nuclei of smooth muscle cells arranged parallelly, except several irregular-shaped nuclei just below the internal elastic lamina. (2) Control group, 5 DAD (day after denudation) : Thickened, multiple cell-layered endothelial layer was observed. Irregular-shaped nuclei under the internal elastic lamina were increased greatly. (3) Control group, 14 DAD : Endothelial layer was greatly thickened with cells of oval to spindle shaped nuclei and greatly increased extracellular matrix. (4) DXM (dexamethasone-treated) group, 5 DAD : Single layered endothelial cells nuclei were found. (5) DXM group, 14 DAD : Endothelial layer was thickened with cells having small, dotted to spindle shaped nuclei and with increased extracellular matrix. H&E stain,  $\times 400$ .

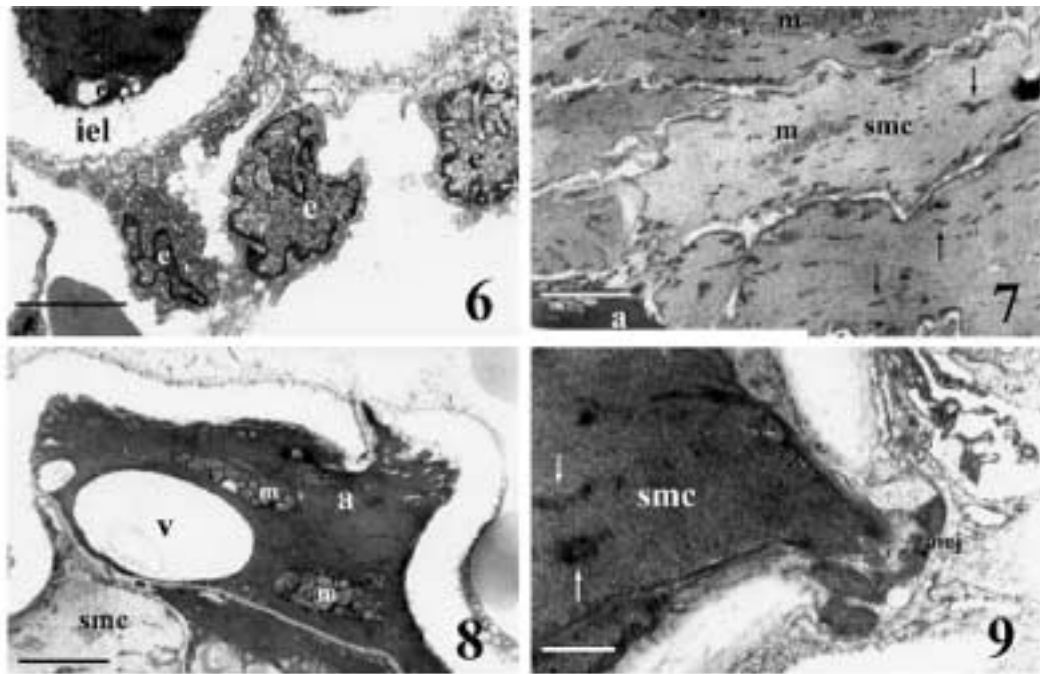
막이 대단히 두터워 졌다(Fig. 3).

그러나, dexamethasone 투여 5일군에서는, 정상군과 비슷하게 속탄력막의 안쪽에 한 층으로 배열된 납작한 핵을 가진 세포들이 관찰되었으며(Fig. 4), 14일군에서는 속막이 약간 두터워졌으며 그 속에는 대조군에서와는 다르게 작은 점상의 핵 또는 방추형의 핵을 가진 세포들이 다수 관찰되었으며, 세포사이기질도 증가되어 있었다(Fig. 5).

### 3. 전자현미경적 소견

정상 혈관의 속막은 한 층의 내피세포들과 내피밑층 및 바닥막과 부착된 속탄력판으로 구성되어 세포사이기질은 약간 관찰되었다. 내피세포들은 중증도의 전자밀도를 보였으며 수많은 세포질돌기들이 뻗어나가고 있으며 불규칙한 모양의 핵을 가지고 있었다

(Fig. 6). 중간막 민무늬근육세포들은 동심원상으로 거의 평행하게 배열되어 있으나, 속탄력판 아래에서는 세로로 배열되어 있는 것들도 발견되었고, 세포들 사이에는 뚜렷한 세포사이공간이 형성되어 있고 그 속에는 콜라겐섬유다발들로 생각되는 구조물들을 함유한 세포사이기질이 차 있었다. 일부 세포는 전자밀도가 높은 것이 발견되었는데 이는 죽어가는 세포로 보인다. 핵은 불규칙하였으며 세포질속에서는 근육미세섬유다발들이 다수 관찰되었고 미토콘드리아는 밀집되어 나타나는 경향이 있었다(Fig. 7). 속탄력판은 구불구불하게 연속되고 있으며 바닥막과의 경계는 불분명하였으나 중간막의 민무늬근육섬유와는 뚜렷한 경계를 보이고 있었다. 군데군데 구멍(aperture)이 있고 중간막에서 죽은 세포로 보이는 전자밀도가 높은 세포막의 일부분이 내피쪽으로 빠져나오고 있는 모습이 관찰되었다(Fig. 8). 일부 민무늬근육세포는



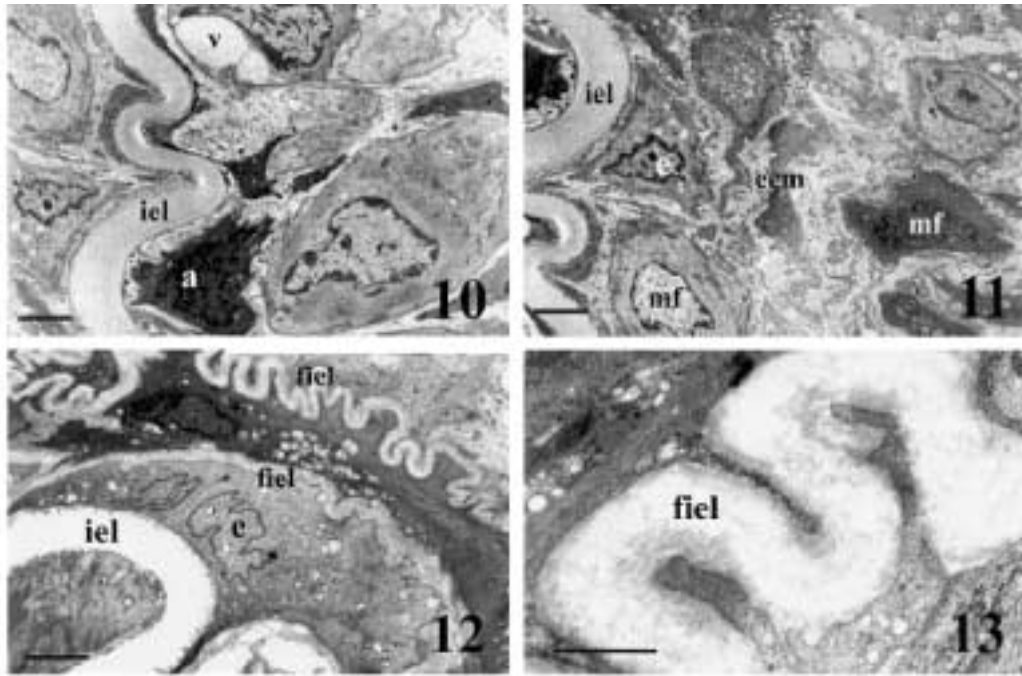
**Figs. 6-9.** TEM (transmission electron microscope) photographs of normal rat femoral artery. (6) Endothelium. e : endothelial cell, iel : internal elastic lamina. (7) Smooth muscle cell of tunica media : an electron dense cell at the left lower corner was considered as apoptotic cell. Each smooth muscle cell is surrounded by basal lamina. smc : smooth muscle cell, m : aggregated mitochondria, arrows : muscle filaments bundle, a : apoptotic cell. bar = 1  $\mu$ m. (8) Smooth muscle cell of tunica media : an electron dense cell, maybe apoptotic cell, having a large vacuole filled with filamentous materials and two mitochondrial aggregations was found under the internal elastic lamina. A part of cell membrane protruded through the aperture of internal elastic lamina into the endothelial layer. v : vacuole, a : apoptotic cell. bar = 3  $\mu$ m. (9) Smooth muscle cell of tunica media. mej : myoendothelial junction. bar = 1  $\mu$ m

속탄력판에 있는 구멍을 지나 내피세포와 근육내피 결합부(myoendothelial junction)를 형성하고 있었다(Fig. 9).

그러나, 대조군 동맥에서는, 속탄력판 아래에서 정상군에서 볼수있었던 평행하게 배열되어 있는 민무늬근육세포들은 관찰되지 않고 민무늬근육세포들이 갖는 근육미세섬유다발들을 함유하고 있으나 바닥 판으로 둘러싸여 있지는 않은 근육섬유모세포(myofibroblast)들이 나타났으며, 세포사이기질의 양도 크게 증가되었다(Fig. 10). 대조군의 속막은 이 세포들과 세포사이기질이 속탄력판에 있는 구멍을 통해 빠져 나와 내피세포들이 공존하는 매우 두터운 층을 형성하고 있으며(Fig. 11), 근육섬유모세포들로부터

분비된 것으로 보이는 세포사이기질이 형성한, 속탄력판과 전자밀도가 비슷한 1층 또는 2층의 거짓속탄력판(false internal elastic lamina)이 형성되었다(Figs. 12, 13). 그리고 일부에서는 세포자멸사를 일으킨 것으로 생각되는 전자밀도가 높은 세포도 관찰되었다(Figs. 10, 11).

한편, dexamethasone 투여군을 보면, 대조군과는 달리 속탄력판 아래층에 세포자멸사를 일으켜 특징적인 핵과 공포들을 가진 다수의 근육섬유모세포들이 관찰되었으며(Figs. 14, 15, 16), 일부에서는 세포자멸사의 증가를 의미하는 죽은 세포의 것으로 보이는 분리된 올챙이모양의 핵(tadpole nucleus)들과 미토콘드리아 무리들이 속탄력판에 있는 구멍을 통과



**Figs. 10–13.** TEM photographs of tunica intima and media of the rat femoral artery of control group, 14 DAD. (10) Tunica media under internal elastic lamina : myofibroblasts and greatly increased extracellular matrix are observed. iel : internal elastic lamina, a : apoptotic cell, v : vacuole. (11) Tunica intima :migrated myofibroblsts and extracellular matrix substance from tunica media are observed. mf : myofibroblast, ecm : extracellular matrix, e : endothelial cell. bar = 1  $\mu$ m. (12) False internal elastic lamina : more tortuous, narrower and more electron-dense than internal elastic lamina. fiel : false internal elastic lamina. bar = 3  $\mu$ m. (13) False internal elastic lamina. bar = 1  $\mu$ m

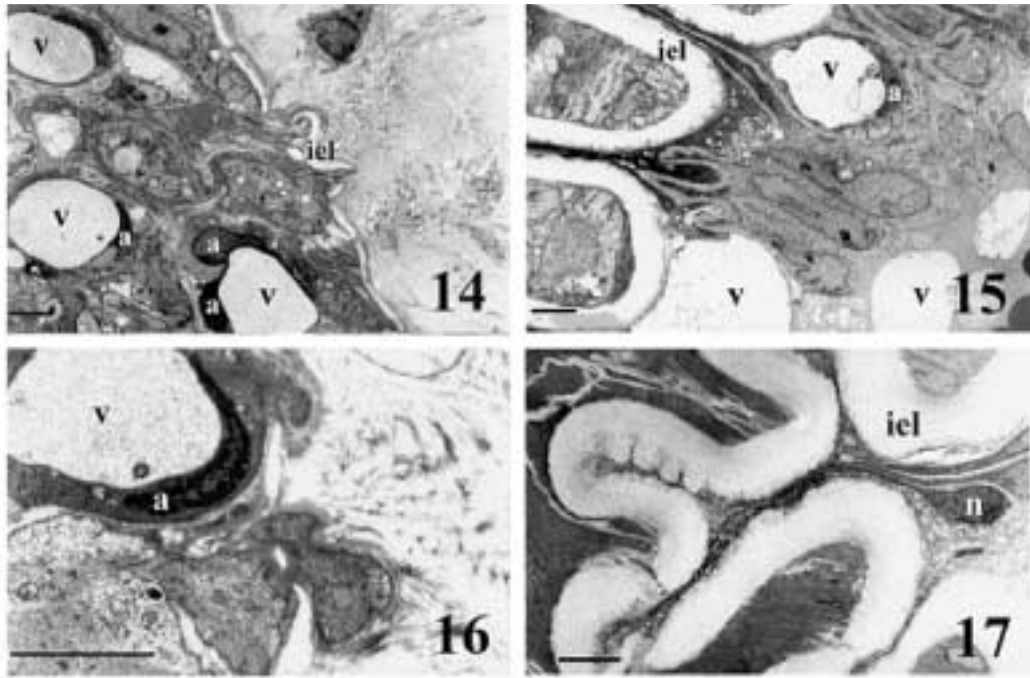
하여 속막으로 나가고 있는 것이 관찰되었다(Figs. 15, 17).

## 고 찰

동맥벽은 3개의 뚜렷이 구별되는 층으로 이루어져 있다. 속막, 중간막 및 바깥막이다. 속막은 바닥막(basement membrane)이라고 부르는 특수화된 세포 밖기질 위에 자리잡고 있는 연속적인 단일 층의 내피이다(Newby와 Zaltman 2000). 혈관성형술 후 속막과다증식은 재협착이나 혈전증의 원인으로 많은 연구자들에 의해 지속적인 연구가 진행중에 있다. 이제까지의 실험적 연구들은 풍선카테터손상방법(balloon catheter injury method)이거나 공기건조방법

(air drying method)이 대부분이다. 본 실험에서 공기 건조방법을 택한 것은, 전자의 방법으로는 혈관의 모든 층에 확장자극을 주어 수축성 형태재구축을 일으킬 수 있는 여지가 있으며, 정교하게 시술하여도 실험동물에서는 속탄력판에 손상을 입히기 쉬워 그로 인해 중간막에서 근육섬유모세포들이 속막으로 밀려들어 오는 경우가 있을 수 있는 점 때문이며, 특히 공기건조방법은 이런 실험적 오류를 줄이면서 내피만을 제거할 수 있는 방법이기 때문이다.

동맥벽 내피제거후 변화는 크게 두 가지로 볼 수 있는데, 그 중 하나는 내피의 재생이고 또 다른 하나는 속막과다증식이다. 내피의 재생에 관여하는 세포들에 대해서는, 벗겨진 부위의 가장자리로부터 내피세포들이 서서히 안쪽으로 자리들어와 대치된다는 설, 혈액내 백혈구가 새로운 세포들의 근원이라



**Figs. 14–17.** TEM photographs of rat femoral artery of dexamethasone-treated group, 14 DAD. (14) Tunica media : small and large autophagic vacuoles and apoptotic bodies are observed. v : vacuole, a : apoptotic body, iel : internal elastic lamina. (15) Tunica intima : Fragmented cytoplasm and large vacuoles with apoptotic bodies are observed. (16) Tunica media : an apoptotic body with a large vacuole migrating through the pore into the tunica intima is observed. (17) A tadpole-like nucleus migrating into the tunica intima is observed. n : nucleus. bar = 3  $\mu$ m

는 설, 혈관 중간막에 있던 평활근세포의 재분화가 새로운 내피형성을 초래한다는 설 등 (Spact 등 1973) 이 있었으나, 내피재생은 손상된 분절의 양 끝으로부터 ‘신속한 내피의 자라들어움’에 기인하는 것으로 확인되었으며 (Fishman 등 1975) 본 실험에서도 예비실험단계에서 주사전자현미경 관찰에 의해 쉽게 확인되었다.

그러나 속막과다증식을 일으키는 세포에 대해서는 아직 의견의 일치를 보이고 있지 못한 실정이다. 일부는, 동맥 속막손상후 처음에는 중간막 평활근세포가 증식하고 다음에는 중간막에서 속막으로 평활근세포가 이동하고 다음은 속막에서 평활근세포가 증식하며 (Clowes 등 1983a,b) 속막병변의 발생에 가장 중요한 요인은 평활근세포의 이동 (Clowes와 Schwartz 1985) 이라고 보고 있으며, 또한 일부는 출생

후 동맥관폐쇄나 사람 대동맥에서 나이가 들면서 자연적으로 일어나는 생리적 속막비후, 동맥경화증이나 고혈압환자의 동맥에서 볼 수 있는 병리적 속막비후 및 의사의 수술에 의해 즉 경피적 혈관관통 혈관성형술시 관쪽면에 손상을 입힌 후에 일어나는 변형평활근세포 (variant smooth muscle cell) 수의 증가 (Newby와 Zaltman 2000)로 보고 있다. 그런가 하면, 일부에서는 이 세포들을 근육섬유모세포 (myofibroblast)로 명명하고 이들이 풍선카테타 손상시 탐지된다는 보고 (Scott 등 1996, Shi 등 1996)도 있다. 문제는 변형평활근세포나 근육섬유모세포가, 내피손상후 재생중인 내피와 중간막 평활근세포 사이에 독립적인 기질이 풍부한 층을 형성하고 있고 (Lidman과 Daniel 1981) 중간막 평활근세포와 구조적으로 닮은 점 (Lauritzen와 Hansson 1980), 중간막 평활근

세포와 섬유모세포가 갖는 미세구조적 특징을 공유하고, 속막과다증식 반응이 혈관손상 치유기전의 과정으로 볼 때 (Yang 등 1998), 같은 세포를 일컫는 다른 이름으로도 보는 견해가 있는 점이다. 그러나, 본 연구에서 투과전자현미경으로 관찰한 바 평활근 세포는 기저막이 둘러싸고 있으나 이 세포들에는 기저막이 없고 평활근세포가 갖는 특이한 구조 즉 근육섬유섬유다발들을 가진 점, 집결된 미토콘드리아가 발견되지 않는 점, 대조군에서 속막이 현저하게 증가하였는데 그 세포들이 중간막에서 이동한 평활근세포라면 중간막의 두께가 감소해야 하지만 그렇지 않은 점, 활성화된 세포들이 평활근세포라면 속탄력판 바로 아래에 있는 것들만 활성화되고 깊은 곳에 있는 나머지는 영향을 없는 점, 또한 이 세포들이 세포사이기질을 왕성하게 생산하는 점과 속탄력판을 통과하는 이동성이 큰 점등을 고려할 때, 근육섬유모세포로 부르는 것이 적합할 것으로 생각되며 잘못 이름 붙여진 변형평활근세포는 사용하지 않는 것이 좋을 것 같다.

본 실험에서 내피를 제거하고 일정기간이 경과한 후, 속막과다증식이 현저하게 진행되었는데, 이러한 변화는 내피의 제거가 중간막의 속탄력판 아래에 있는 평활근세포들을 자극하여 이들을 근육섬유모세포로 변형시키고 또한 증식시키며, 활성화를 통해 세포사이기질의 분비를 증가시키고 내피로의 신속한 대이동을 초래하여 일어난 결과로 보인다. 그러나 이 기전에 관해서는 혈소판 관련 이론 (Bowen-Pope 1968, Friedman 등 1977, Abedi와 Zachary 1995), 염증세포들의 역할과 관련된 이론 (Kockx 등 1992, Leibovich와 Ross 1976) 및 MMPs (matrix metalloproteinases)의 작용과 관련된다는 이론 (Zempo 등 1996, Gurjar 등 1999, Matrisian 1992, Forough 등 1996, Zempo 등 1996, Gurjar 등 1999, Pross 등 2002a) 등이 있으며, 이들에 근거하여 지금까지 속막비후를 예방 또는 억제하는데 몇가지 약제가 개발되어 있다. 이들 중 적어도 5가지 약제, 즉 항고혈압제제 : prazosin, angiotensin-converting enzyme, verapamil, 항혈소판제제 : aspirin, dipyridamole, 항염증제제 : corticosteroids, 항응고제제 : heparins, heparinoids, 면역억제제 : cyclosporins가 부분적으로 성공적인 것으로

밝혀져 있다 (Colburn 등 1992). 본 실험에서 사용한 dexamethasone은 임상적으로 강력한 항염증 및 항증식제 (Gilman 등 1980)인 바, 대조군에 비해 현저한 속막비후 억제효과를 나타냈으며, 속막뿐 아니라 중간막 및 바깥막에서도 억제효과를 보였다. 특히 투과전자현미경 소견상 속탄력판 아래 중간막의 민무늬근육세포들에서 전자밀도가 높은 죽어가는 세포들이 보이고 속탄력판을 가로질러 속막속으로 들어가고 있는 세포자멸사를 일으킨 세포들의 울창이 모양의 핵분체들이 많이 발견되고, 세포질내에서 공포의 출현, 세포자멸사로 인해 세포밖으로 배출된 많은 사립체들이 무리를 지어 속탄력판을 뚫고 속막내로 이동하는 것 등이 관찰된 점을 고려할 때, dexamethasone은 이제까지 알려진 여러 기전외에도 중간막 평활근세포에 세포자멸사를 일으키고 근육섬유모세포로 변형 및 활성화되는 것을 억제하는 것으로 보인다.

지금까지 알려진 dexamethasone의 작용기전을 보면, 첫째는 dexamethasone은 손상에 대한 반응으로 평활근세포에 의해 분비되는 화학주성인자들에 의해 축적 (Mazzone 등 1983)된 림프구와 단핵구의 양과 질에 영향을 미치고 (MacDonald 등 1987), 그 결과 과립백혈구의 부착과 밀집을 방해 (Prescott 등 1989)하여, 직접 백혈구의 기능과 운동성을 변화시키거나 (Chervu 등 1989) 간접적으로 세포메세지계통을 방해함으로써, 또는 PDGF 발현의 감소, interleukin-1 $\beta$ 와 비슷한 cytokines의 억제, 세포성장과정에 필요한 핵단백질의 일부 억제, 세포밖기질 합성에 영향을 미치는 섬유모세포결합 및 거대세포결합 metalloproteinase의 발현 억제 등의 기전 (Jonat 등 1990, Welgus 등 1990, Cronstein 등 1991, Libby와 Hasson 1991) 및 superoxide anion 생산이나 포식작용에 영향을 미치지 않고 백혈구 화학주성인자들의 생산을 방해 (Kurihara 등 1984)하여 화학주성을 억제한다 (Freischlag 등 1992)는 것이다.

다음으로 생각할 수 있는 기전은 dexamethasone이 직접적으로 평활근세포의 화학주성과 평활근세포증식을 억제한다 (Longenecker 등 1984)는 것이다. Glucocorticoid는 세포성장과 세포분열에 기본적인 유전인자들과 과정들을 조절하여 (Goya 등 1993) 세포

주기가 S기로 들어가는 진행을 방해하여 평활근세포에 영향을 미치고(Reil 등 1999) 또한 RNA와 단백질합성 억제작용을 한다(Berk 등 1991)는 것이다. 이는 dexamethasone이 속막과다증식을 감소시키는데 있어 면역조절과는 독립적으로 작용함을 의미하여 새로운 표적치료를 할 수 있는 방법의 개발에 도움을 줄 수 있겠다.

이들과 더불어 최근에 보고된 dexamethasone의 속막과다증식 억제기전의 하나는 평활근세포이동과 관련된 MMP-2의 억제작용이다(Pross 등 2002b). MMPs는 세포밖기질을 파괴하여 평활근세포가 속탄력판을 침투하여 통과할 수 있도록하여 내피밑부위로 이동할 수 있게 하며(Zempo 등 1996), 이들 중 MMP-2와 MMP-9는 세포밖기질단백질들을 분해하고 속탄력판을 소화시키는데 중요한 효소인데(Guriar 등 1999), dexamethasone이 MMP-2를 억제하여 평활근세포의 이동을 억제한다는 것이다. 본 실험에서도 대조군에 비해 세포밖기질의 양이 감소하여 dexamethasone의 이같은 작용기전의 일부를 뒷받침해 주었다.

이들과 더불어 생각할 수 있는 작용기전의 하나는 세포자멸사의 유발이다. Dexamethasone은 지금까지 일부 세포들에서 전세포자멸사 제제 또는 항세포자멸사 제제로 알려져 있으며(Wojtowicz-Praga 등 1997, Qiao와 Farrell 1999), 일부 실험에서는 평활근세포의 세포자멸사를 유발하지 않았다는 보고(Pross 등 2002b)도 있으나 이에 관한 연구는 전반적으로 희소하다. 그러나 본 실험에서 속탄력판 아래에서 전자밀도가 높은 세포의 출현, 세포내 공포의 출현, 속탄력판을 통과하여 내피밑부위로 빠져나가는 다수의 핵분체들과 사립체무리들을 볼 때 dexamethasone은 적어도 근육섬유모세포로 변형 또는 활성화되기 전에 평활근세포들의 세포자멸사를 유발하는 것으로 생각된다.

본 실험을 통해 저자는 dexamethasone이 갖는 이상에서 살펴본 여러 기전을 통해 내피손상 후 중간막평활근세포의 활성화, 세포사이기질 분비증가, 속막으로의 이동등을 억제하는 기전과 함께 중간막내 활성화된 평활근세포의 세포자멸사에 의해 속막비후를 억제하는 것을 알 수 있었으며, 이로써 dexameth-

asone은 혈관 재건후에 혈관의 협착을 예방하고 속막비후를 조절하는 유용한 약제로서 필요한 특이성을 가진 것으로 생각된다. 실제로 dexamethasone은 이러한 효과로 작은 직경의 동맥들, 예컨대 넙다리 동맥 또는 심장동맥들의 경피경관혈관성형술은 혈관 폐쇄성 질병의 치료에 가치있는 치료방법으로 사용되고 있다(Kakuta 등 1994). 그러나 중, 장기적으로 40%의 환자에서 재협착이 일어나는 문제가 있어 이를 해결하기 위한 스텐트(stent) 개발을 위한 실험(Strecker 등 1998)이 행해지고 있다. 그러나 이 또한 이식후 6개월 이내에 50% 정도까지 재협착이 일어나 소용없게 된다(Fischman 등 1994)는 보고를 참고할 때, 좀더 획기적인 방법을 개발하는 노력이 필요하리라 생각된다.

본 연구를 통해 저자들은 속막과다증식을 일으키는 세포의 종류와 증식기전의 일부 및 dexamethasone의 작용기전의 일부를 알 수 있었으며, 아울러 본 실험을 실시하면서 이러한 연구중 몇가지 고려할 점으로, 조직 표본제작중 동맥벽 각층의 수축율의 차이, 실험동물의 차이와 동일 동물에서 부위의 차이, 동맥 속막제거술의 종류에 따른 차이 및 dexamethasone의 용량과 용량의존성 등을 도출하였는 바, 이들 간의 차이는 물론 사람과의 차이(Johnston 1992)도 심각하게 고려해야 될 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

- Abedi H, Zachary I : Signalling mechanisms in the regulation of vascular cell migration. *Cardiovasc Res* 30 : 544-556, 1995.
- Banai S, Shou M, Correa R, Jaklitsch MT, Douek PC, Bonner RF : Rabbit ear model of injury-induced arterial smooth muscle cell proliferation : kinetics, reproducibility, and implications. *Circ Res* 69 : 748-756, 1991.
- Barone GW, Conerly JM, Farley PC, Flanagan TL, Kron IL : Endothelial injury and vascular dysfunction associated with Fogarty balloon catheter. *J Vasc Surg* 9 : 422, 1989.
- Berk B, Gordon J, Alexander R : Pharmacologic roles of heparin and glucocorticoids to prevent restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 17 : 111B-117B, 1991.

- Bowen-Pope DF : Blood platelets contain factors involved in both normal and neoplastic growth. *Am Zoologist* 26 : 519-522, 1968.
- Chervu A, Moore WS, Quinones-Baldrich WJ, Henderson T : Efficacy of corticosteroids in suppression of intimal hyperplasia. *J of Vascular Surgery* 10 : 129-134, 1989.
- Clowes A, Clowes M : Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. IV. Heparin inhibits rat smooth muscle mitogenesis and migration. *Circ Res* 58 : 839-845, 1986.
- Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM : Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. I. Smooth muscle growth in the absence of endothelium. *Lab Invest* 49 : 327-335, 1983a.
- Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM : Mechanisms of stenosis after arterial injury. *Lab Invest* 49 : 208-215, 1983b.
- Clowes A, Schwartz S : Significance of quiescent smooth muscle migration in the injured rat carotid artery. *Circ Res* 58 : 839-845, 1985.
- Colburn MD, Moore WS, Gelabert HA, Quinones-Baldrich WJ : Dose responsive suppression of myointimal hyperplasia by dexamethasone. *J Vascular Surgery* 15 : 510-518, 1992.
- Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann F : A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids : The glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 : 9991-9995, 1991.
- Currier JW, Faxon DP : Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty : have we been aiming at the wrong target? *J Am Coll Cardiol* 25 : 516-520, 1995.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci DR : A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease (The STRESS Trial). *New England J Med* 331 : 496-501, 1994.
- Fishman JA, Ryan GB, Karnovsky MJ : Endothelial regeneration in the rat carotid artery and the significance of endothelial denudation in the pathogenesis of myointimal thickening. *Lab Invest* 32 : 339-351, 1975.
- Forough R, Kayama N, Hasenstab D, Lea HJ, Clowes AW : Overexpression of tissue inhibitor of MMP-1 inhibits vascular SMC functions in vitro and in vivo. *Circ Res* 79 : 812-820, 1996.
- Freischlag J, Colburn M, Quinones-Baldrich W, Moore W : Alteration of neutrophil (PMN) function by heparin, dexamethasone and enalapril. *J Surg Res* 52 : 523-529, 1992.
- Friedman RJ, Stemerman MB, Wenz B : The effect of thrombocytopenia on experimental atherosclerotic lesion formation in rabbits. SMC proliferation and reendothelialization. *J Clin Invest* 60 : 1191-1201, 1977.
- Gilman AG, Goodman LS, Gilman A (eds) : The pharmacologic basis of therapeutics. MacMillan, New York, pp. 1256-1268, 1470-1496, 1980.
- Glagov S : Intimal hyperplasia, vascular remodeling, and the restenosis problem. *Circulation* 89 : 2888-2891, 1994.
- Goya L, Maiyar AC, Ge Y, Firestone GL : Glucocorticoids induce a G1/G0 cell cycle arrest of Con 8 rat mammary tumor cells that is synchronously reversed by steroid withdrawal or addition of transferring growth factor-alpha. *Mol Endocrinol* 7 : 1121, 1993.
- Guriar MV, Sharma RV, Bhalla RC : ENOS gene transfer inhibits SMC migration and MMP-2 and MMP-9 activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19 : 2817, 1999.
- Hanke H, Stroschneider T, Oberhoff M, Betz E, Karsch KR : Time course of smooth muscle cell proliferation in the intima and media of arteries following experimental angioplasty. *Circ Res* 67 : 651-659, 1990.
- Healy DA, Zierler RE, Nicholls SC : Longterm follow-up and clinical outcome of carotid restenosis. *J Vasc Surg* 10 : 662-668, 1989.
- Isner JM : Vascular remodeling : honey, I think I shrunk the artery. *Circulation* 89 : 2937-2941, 1994.
- Johnston KW : Femoral and popliteal arteries : Reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology* 183 : 767-771, 1992.
- Jonat C, Rahmsdorf HJ, Park KK, Cato AC, Gebel S, Ponta H, Herrlich P : Antitumor promotion and antiinflammation : Down-modulation of AP-1 (Fox/Jun) activity by glucocorticoid hormone. *Cell* 62 : 1189-1204, 1990.
- Kakuta T, Currier JW, Haudenschild CC, Ryan TJ, Faxon DP : Differences in compensatory vessel enlargement, not intimal formation, account for restenosis after angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit model. *Circulation* 89 : 2809-2815, 1994.
- Kocher O, Gabbiani F, Gabbiani G : Phenotypic features of SMC during the evolution of experimental carotid artery intimal thickening. *Biochemical and morphological stu-*

- dies. *Lab Invest* 65 : 459, 1991.
- Kockx MM, DeMeyer GRY, Jacob WA, Bult H, Herman AG : Triphasic sequence of neointimal formation in the cuffed carotid artery of the rabbit. *Arterioscler Thromb* 12 : 1447-1457, 1992.
- Kurihara A, Ohuchi K, Tsurufuji S : Reduction by sexamethasone of chemotactic activity in inflammatory exudates. *Eur J Pharmacol* 101 : 11-16, 1984 .
- Lafont A, Guzman LA, Whitlow PL, Goormastic M, Cornhill JF, Chisolm GM : Restenosis after experimental angioplasty. Intimal, medial, and adventitial changes associated with constrictive remodeling. *Circ Res* 76 : 996-1002, 1995.
- Lauritzen C, Hansson HA : Microvascular repair after the sleeve anastomoses : an ultrastructural study in the rat femoral vessels. *Scand J Plast Reconstr Surg* 14 : 65-70, 1980.
- Leibovich SJ, Ross A : A macrophage-dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro. *Am J Pathol* 84 : 501-513, 1976.
- Libby P, Hasson GK : Involvement of the immune system in human atherogenesis. *Lab Invest* 64 : 5-15, 1991.
- Lidman D, Daniel RK : The normal healing process of microvascular anastomoses. *Scand J Plast Reconstr Surg* 15 : 103-110, 1981.
- Liu MW, Roubin GS, King SB : Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 79 : 1374, 1989.
- Longenecker JP, Kiltry LA, Johnson LK : Glucocorticoid inhibition of vascular SMC proliferation : influence of homologous extracellular matrix and serum mitogens. *J Cell Biol* 98 : 534-540, 1984.
- MacDonald R, Panush R, Pepine C : Rationale for use of glucocorticoids in modification of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 60 : 56B-60B, 1987.
- McBride W, Lange RA, Hillis LD : Restenosis after successful coronary angioplasty. Pathophysiology and prevention. *N Engl J Med* 318 : 1734, 1988.
- Matrisian LM : The matrix-degrading metalloproteinases. *Bioassays* 14 : 455-463, 1992.
- Mazzone T, Jensen M, Chait A : Human arterial wall cells secrete factors that are chemotactic for monocytes. *Proc Natl Acad Sci, USA* 80 : 5094-5097, 1983.
- Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong SC : Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 94 : 35-43, 1996.
- Newby AC, Zaltman AB : Molecular mechanisms in IH. *J Pathol* 19 : 300-309, 2000.
- Petrik PV, Law MM, Moore WS, Colburn MD, Quinones-Baldrich W, Gelabert HA : Dexamethasone and enalapril suppress intimal hyperplasia individually but have no synergic effect. *Annals of Vascular Surgery* 12 : 216-220, 1998.
- Pickering JG, Weir L, Jekanowski J, Kearney M, Isner JM : Proliferative activity in peripheral and coronary atherosclerotic plaque among patients undergoing percutaneous revascularization. *J Clin Invest* 91 : 1469-1480, 1993.
- Post MJ, Borst C, Kuntz RE : The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty. A study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation* 89 : 2816-2821, 1994.
- Prescott ME, McBride CK, Venturini CM, Gerhart SC : Leukocyte stimulation of intimal lesion formation is inhibited by treatment with diclofenac sodium and dexamethasone. *J Cardiovasc Pharmacol* 14 (suppl. 6) : S76-81, 1989.
- Pross C, Farooq MM, Angle N, Lane JS, Cerveira JJ, Xavier AE, Freischlag JA, Law RE, Gelabert HA : DXM inhibits vascular SMC migration via modulation of matrix metalloproteinase activity. *J Surg Res* 102 : 57-62, 2002a.
- Pross C, Farooq MM, Lane JS, Angle N, Tomono CK, Xavier AE, Freischlag JA, Collins RE, Gelabert HA : Rat and human aortic SMC display differing migration and matrix metalloproteinase activities in response to DXM. *J Vasc Surg* 35 : 1253-1259, 2002b.
- Qiao L, Farrell GC : The effects of cell density, attachment substratum and DXM on spontaneous apoptosis of rat hepatocytes in primary culture. *In Vitro Cell Del Biol Anim* 35 : 417-424, 1999.
- Reil TD, Sarkar R, Kashyap VS, Sarkar M, Gelabert HA : Dexamethasone suppresses vascular smooth muscle cell proliferation. *J Surg Research* 85 : 109-114, 1999.
- Scott NA, Cipolla FD, Ross CE : Identification of a potential role of the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury in porcine coronary arteries. *Circulation* 93 : 2178-2187, 1996.
- Shi Y, Picnick M, Fard A, O'Brien J, Mannion JD, Zalewski A

- : Adventitial remodeling after coronary artery injury. *Circulation* 93 : 340-348, 1996.
- Simpson J, Baim D, Hinohara T, Cowley M, Smucker M, Group UDCI : Restenosis of de novo lesions in native coronary arteries following directional coronary atherectomy : Multicenter experience. Abstract. *J Am Coll Cardiol* 17 : 346A, 1991.
- Spact TH, Stemerman MB, Lejneiks I : The role of smooth muscle cells in repopulation of rabbit aortic endothelium following balloon injury. *Fed Proc* 32 : 219 Abs, 1973.
- Stary HC : The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 11 (Suppl E) : 3-19, 1990.
- Strecker EP, Gabelmann A, Boos I, Lucas C, Xu Z, Haberstroh J, Freudenberg N, Stricker H, Langer M, Betz E : Effect on IH of dexamethasone released from coated metal stents compared with non-coated stents in canine femoral artery. *Cardiovasc Intervent Radiol* 21 : 487-496, 1998.
- Welgus HG, Campbell EJ, Cury JD, Eisen AJ, Senior RM, Wilhelm SM, Golberg GI : Neutral metalloproteinases produced by human macrophages : Enzyme profile, regulation and expression during cellular development. *J Clin Invest* 86 : 1492-1502, 1990.
- Wojtowicz-Praga SM, Dickson RB, Hawkins MJ : MMP inhibitors. *Invest New Drugs* 15 : 61, 1997.
- Yang JP, Glickman AM, Edwards V, Boyer MI, Bowen CVA : An ultrastructural study of the IH in healing microarterial anastomoses. *Microsurgery* 18 : 391-396, 1998.
- Zempo N, Koyama N, Kenagy RD : Regulation of vascular SMC migration and proliferation in vitro and in injured rat arteries by a synthetic matrix metalloproteinase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16 : 28, 1996.

K C I

**Abstract**

## **Morphological Study on the Arterial Intimal Hyperplasia and the Inhibitory Action of Dexamethasone**

Soo-Won Kim, Sun Kim, Seung-Ro Han, Soo-Il Kim, Geun-Ja Cho, Won-Sik Kim

*Department of Anatomy, College of Medicine, Chungnam National University*

This study is performed to reveal the changes of the arterial wall, especially, tunica intima and tunica media, after endothelial denudation and the effects of dexamethasone sodium on intimal hyperplasia morphologically in the rat. After arterial denudation by modified air drying technique, dexamethasone 1,200 mg/kg/day was administered intramuscularly daily from the day of operation for 14 days. At 5 DAT (days after treatment) and 14 DAT, tunica intima was greatly thickened in control groups compared with normal group, but not in the dexamethasone-treated groups. Light microscopically, greatly increased cells and intercellular matrix in the tunica intima are observed in control group, but not in the dexamethasone-treated group. In the TEM observation, the cells considered as myofibroblasts and extracellular matrix were greatly increased in both tunica intima and tunica media just below the internal elastic lamina in the control group. Myofibroblasts and extracellular matrix migrated through the apertures of internal elastic lamina into the endothelial layer. Characteristic false internal elastic lamina also found. In dexamethasone-treated group, myofibroblasts and extracellular matrix decreased significantly, and apoptotic electron-dense cells, fragmented nucleus and autophagic vacuoles are observed. Through the apertures of internal elastic lamina, comma-shaped fragmented nuclei migrated into the tunica intima. These results suggest that dexamethasone inhibits the myofibroblast-transformation and proliferation of smooth muscle cells, migration of myofibroblasts and matrix synthetic activity, and induces the apoptosis of smooth muscle cells under the internal elastic lamina.

**Key words** : Arterial intimal hyperplasia, Dexamethasone, Apoptosis