

소아 관상동맥의 형태학적 변화

서울대학교 의과대학 병리학교실 및 소아과학교실*

서 정 욱·지 제 근·홍 창 의*

서 론

관상동맥 질환의 증가로 성인 관상동맥의 폐쇄성 병변에 대한 형태학적 연구가 활발해지면서 가령현상을 추구하기 위한 소아의 관상동맥 병변에 대하여도 관심이 모아지고 있다¹⁻⁵⁾. 소아에서는 출생 및 발육과정에 수반되는 혈압의 변화와 그에 따른 관상동맥의 적응이 특이하고 여러가지 질병에 따른 관상동맥의 반응이 비교적 일정하다고 생각되어 성인 관상동맥 질환의 초기 변화 및 환경성 인자에 대한 연구 모델로 이용되고 있다^{2,6)}.

저자들은 이러한 연구의 일환으로 심장질환의 병력이 없이 사망한 소아 14예와 성인 3예의 부검심장을 재료로 하여 관상동맥의 발육 및 변화에 대하여 조사하였다.

재료 및 방법

심장질환의 병력이 없는 소아 14예와 성인 3예의 부검심장을 재료로 하였다. 이들의 나이, 성별과 임상 및 부검소견은 표 1과 같다.

심장은 혈류방향을 따라 절개하여 방실 및 대맥관 연결을 관찰하고 중격 및 판막 질환이 없음을 확인하였다. 관상동맥을 박리한후 전방하행동맥에서 3개, 좌회선동맥에서 2개, 우관상동맥에서 3개, 그리고 대동맥 판막을 포함하는 근위부 대동맥에서 1개의 절편을 떼었다.

전방하행동맥은 근위부, 중간 및 원위부로 나뉘어 근위부(A)는 좌 관상동맥이 좌회선동맥과 전방하행동맥으로 나뉘는 직하부로 하였다. 중간(B) 및 원위부(C)는 A점과 심첨부를 3등분하는 2점으로 하였다. 좌회선동맥은 좌관상동맥 분지 직하부를 근위부(D)로 하고 crux와의 중간지점을 원위부(E)로 하였다. 우관상동맥은 전방하행동맥의 근위부 절편(A)과 같은 거리에 있는 점을 근위부(F)로 하고 curx와 F점을 3등분하는 두 점을 중간(G)

및 원위부(H)로 하였다. 대동맥 절편(I)은 대동맥 좌첨을 포함하는 T자형 절편을 채취하였다. 9개의 절편을 A~E, F~I로 나누어 2개의 파라핀블록으로 만들었다. 각 블록은 4~6개의 박절을하여 hematoxylin-eosin, Verhoeff's elastic stain, Masson's trichrome, Van Gieson 염색을 하였다. 포매과정에서 절편이 바뀌지 않게 배열하였으며 동맥이 둥글게 나오도록 수직으로 포매하였다. 유리 slide에서 A~I의 절편부호를 확인하고 위치 및 나이에 따른 관상동맥 형태의 차이를 관찰하였다.

관상동맥 내주경을 측정하였다. 동맥이 정확한 원형이고 중막층의 근섬유핵이 길쭉한 경우는 정확한 횡절편으로 판정하였다. 동맥이 길쭉한 타원이든지 근섬유핵이 짧고 세포간 경계가 분명한 경우는 종절편이 된 것으로 보고 측정치를 보정하거나 분석시에 제외하였다.

혈관의 내막, 중막, 외막의 두께를 측정하였다. 내막은 내피세포로부터 내측탄력섬유판까지로 하고 중막은 근섬유층의 두께로 하였다. 내측 탄력판은 굴곡이 있으므로 그 중간을 경계로 하였다. 외막의 두께는 지방층을 제외한, 내측의 조밀한 교원섬유층만을 측정하였다. 절편에서 횡절편이든, 종절편이든 혈관벽에 수직으로 잘린 곳을 3번 측정하여 산술 평균하였다.

계측은 대안 micrometer(Nikon)를 AO 현미경(one-ten)에 부착하여 대물 micrometer(Nikon)로 보정한 후 100배 및 400배에서 측정하였다.

관상동맥 발육의 척도로서 전방하행동맥, 좌회선동맥 및 우관상동맥 근위부에서(A,D,F) 중막층 두께 측정치의 산술 평균값을 기준으로 하였다. 심장의 무게에 따라 5군으로 나누어 분석하였다(표 1).

결 과

1. 심장발육의 척도 비교

소아에 해당하는 14예에 대하여 심장의 무게, 환자체

중, 나이 및 신장과 관상동맥 발육과의 관계를 분석하였다. 3개 주요 관상동맥 근위부 중막층 두께의 평균치를 기준으로 하였으며, 심장의 무게, 환자 체중, 나이는 대수치를 취하고 신장은 직접 비교 하였다(Fig. 1).

2. 혈관 내주경 및 내막, 중막, 외막 두께의 측정치

관상동맥 각 부위별로 측정된 혈관 내주경 및 내막, 중막, 외막 두께의 각군별 평균치는 표 2와 같다.

3. 관상동맥의 형태학적 관찰

(1) 제 I 군 : 5예 모두에서 1층의 내피세포로 피복된 내막층이 관찰되었다. 작은 혈관에서는 내피세포가 돌출하고 박탈되기도 하였으나 내측 탄력판으로 중막층과 구별이 가능하였다. 2예에서는(I-1, I-2) 내피세포의 공포화가 관찰되었다(Fig. 2). 내측탄력판은 관찰되나 Verhoeff 염색에서 검게 염색되는 탄력섬유는 관찰되지

않았다. 2예에서(I-1, I-4) 좌관상동맥 근위부의 내측 탄력판이 분명하지 않았다. 대동맥의 탄력섬유도 발달이 좋지 않아 1예에서는(I-2) 전혀 보이지 않았고 나머지 4예에서는 외측 1/3에 소량의 탄력섬유가 보이는 정도였다. 중막층은 2~3층의 평활근 세포로 되어 있었다.

(2) 제 II 군 : 1예에서(II-3) 부분적으로 표피세포밑에 교원섬유층이 관찰되었고(Fig. 3) 1예에서(II-3) 좌회선 동맥의 내막층 비후가 관찰되었다. 내측탄력판의 탄력섬유는 1예에서만(II-1) 관찰되었고 우관상동맥에서 소량의 외막층 탄력섬유가 관찰되었다(Fig. 4).

(3) 제 III 군 : 내측탄력판은 전예에서 중등도의 탄력섬유 침착을 보였다. 외막층에도 탄력섬유가 소량 관찰되었는데 주로 우관상동맥에서 보였다. 대동맥은 중막층 전체가 탄력섬유로 보강되었으나 1예는(III-2) 외측 1/3에서만 탄력섬유가 있었다. 내막층의 비후가 1예의(III-2) 좌전방 하행동맥에서 관찰되었다. 내측탄력판의 세분화를 동반한 섬유세포성 증식으로 근육탄력층

Table 1. Clinico-pathologic summary of the cases

Gr. No.	Aut. No.	Sex	Age	Body wt (gm)	Height (cm)	Heart wt (gm)	T. media** (μm)	Diagnosis
I-1	RCM-1258	F	ND(20 w)*	650	32	4.5	26.1	Prematurity (Th. abor.)
I-2	RCM-1261	F	ND(20 w)	550	30	3.1	16.7	Prematurity (Th. abor.)
I-3	A86-20	F	3d(25 w)	940	35	6.2	23.3	Prematurity
I-4	A86-22	F	4d(30 w)	1,100	38	8.0	28.1	Hyaline mem. disease
I-5	A86-24	M	ND(35 w)	2,400	37	9.4	38.6	Achondroplasia
II-1	A86-1	F	3d(37 w)	2,900	49	19.6	56.1	Pneumonia
II-2	A86-9	M	ND(35 w)	1,600	40	17.0	32.5	Congenital syphilis
II-3	A86-18	F	ND(36 w)	1,800	46	13.0	40.3	Meningomyelocele
III-1	A86-4	F	2d(40 w)	3,100	45	23.0	39.4	Arthrogryposis
III-2	A86-12	M	ND	3,700	47	21.0	39.2	Pulmonary hypoplasia
III-3	A86-15	M	2m2w	2,400	52	21.5	45.6	Sepsis
IV-1	A86-5	F	2m1w	3,800	57	40.0	70.8	P. carinii pneumonia
IV-2	A86-14	F	1y4m	6,900	71	46.0	55.0	Niemann-Pick disease
IV-3	A86-37	M	2y	6,500	77	43.8	93.6	Gaucher disease
V-1	GSA85-11	M	35y		163	361	226.7	Subdural hematoma
V-2	GSA85-24	F	19y		155	248	171.7	Strangulation
V-3	GSA86-3	F	18y		155	229	157.8	Poisoning

* : Gestational period.

** : Mean thickness of tunica media of three coronary arteries.

ND: Neonatal death.

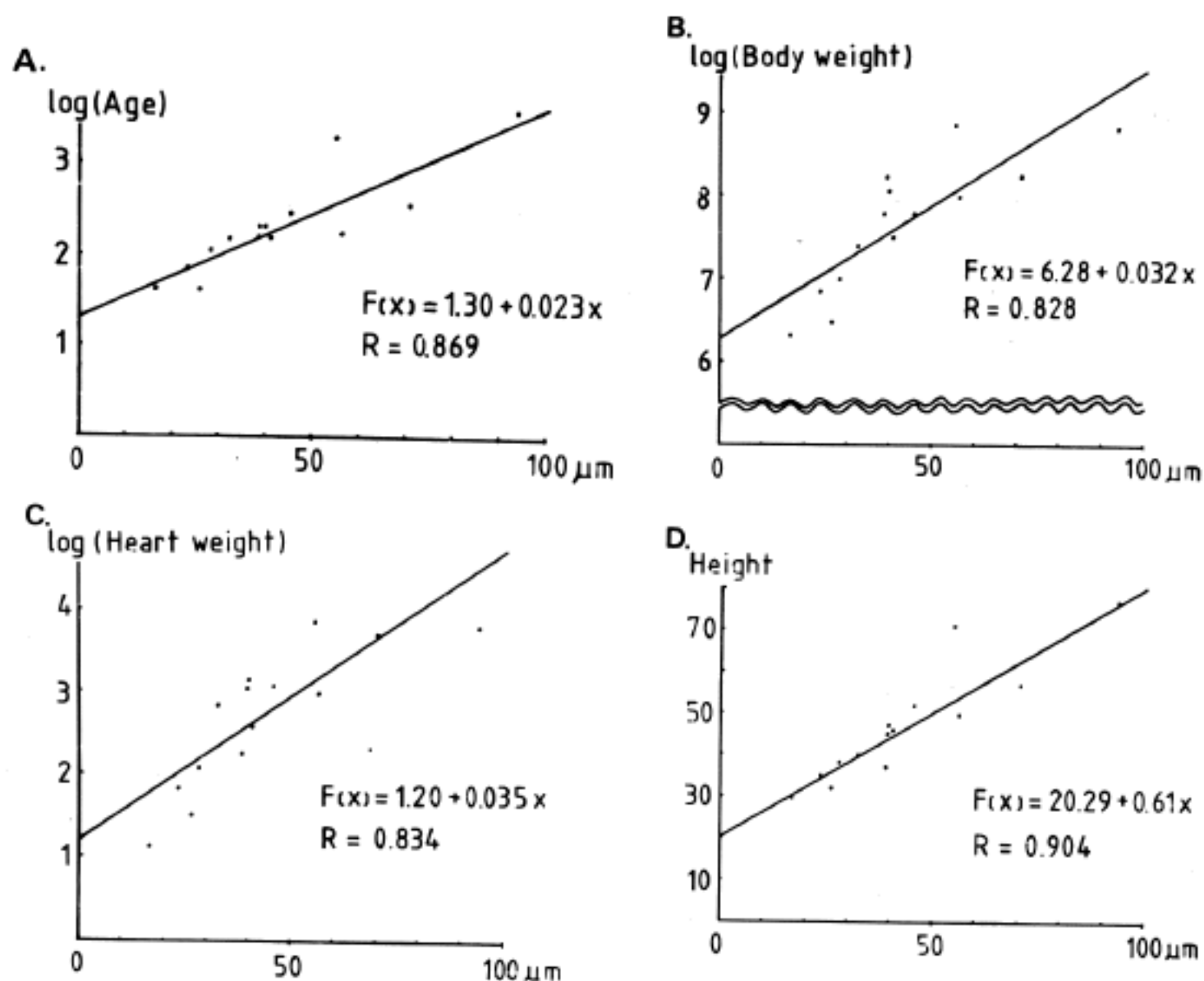


Fig. 1 (A-D). The correlation between mean value of medial thickness and parameters of cardiac growth. Age of a premature baby is gestational period in months, and that of postnatal death is postnatal age in months plus gestational period in months. Body weight and heart weight are presented in grams, and height, in centimeters.

(musculo-elastic layer)이 형성되며 지방침착도 소량 있었다(Fig. 5).

(4) 제 IV 군 : 1예에서는(IV-2) 미만성 내막비후가 관찰되었다. 주로 근위부의 굵은 동맥을 침범하여, 좌전방 하행동맥은 중막층의 2배, 좌회선동맥은 1배, 우관상동맥은 0.5배로 비후되었다(Fig. 6). 다른 1예에서도(IV-3) 주로 우관상동맥을 침범하는 미만성 비후가 관찰되었다. 부분적인 섬유세포성 내막층 비후는 3예 모두에서 있었고 주로 혈관분지부위에 있었다(Fig. 7). 탄력섬유는 내측탄력판과 외막층에서 관찰되었고 1예에서는(IV-2) 굵은 혈관의 중막층에서도 관찰되었다(Fig. 8). 내측 탄력판을 따른 석회화도 1예에서(IV-3) 관찰되었다.

(5) 제 V 군 : 섬유성 내막비후가 전예에서 관찰되었고 초자화된 교원섬유 사이로 석회화와 지방변성이 나타

났다. 미만성 비후와 함께 국한성 내막비후도 자주 관찰되었다. 이러한 소견은 혈관의 근위부에서 심하였다. 중막층의 섬유화와 함께 점액양 변성이 관찰되었다(Fig. 9).

고 찰

소아에서 관찰되는 관상동맥 변화가 성인에서 문제되는 관상동맥 질환과 관련이 있다는 주장은 이들이 형태학적으로 유사하다는 점과⁶⁻⁸⁾, 성인에서 발생양상에 차이를 보이는 집단간에 소아 병변도 통계적으로 유의한 차이가 있다는 사실을^{4,9)} 근거로 하고있다. 이러한 입증의 과정으로 소아 관상동맥의 형태에 대하여 많은 연구가 계속되고 있는데 그 변화가 정상적인 발생과정 또는 적응

현상인지, 아니면 비정상적인 병리형태인지 분명히 구분 지을 수 없는 실정이다^{2,10)}. 따라서 이들의 의미를 따지기에 앞서서 정확한 형태학적 관찰과 계측자료가 축적되어야 한다고 생각된다.

관상동맥의 변화를 평가하는 기준으로 나이가 주로 이용되고 있다⁹⁾. 그러나 태아와 신생아에서는 발육상태에 따라 재태기간, 심장의 크기 및 체중등에서 차이가 많고 질병에 의해 발육이 지연된 경우에는 나이와 관상동맥의 발육은 일관적인 관계를 벗어나게 된다. 따라서 급성 감염증 혹은 사고로 인한 급성사등으로 관찰대상을 극히 제한한 경우가 아닐때는 체중 및 심장의 무게를 기준으로 하는 것이 더 합리적이라 생각된다. 문헌에서도 좌우 관상동맥의 직경이 심장무게의 대수치와 가장 연관이 좋다고 기술되어 있다¹¹⁾. 그런데 혈관의 직경을 기준으로 할 경우 완전한 횡절편이 되지 않으면 측정오차가 많기 때문에 문제가 된다. 저자들은 관상동맥 중막층의 두께가 가장 변화가 적은 점¹²⁾을 이용하여 중막층 두께의 평균

치와 심장의 무게, 체중, 나이의 대수치 및 신장과의 관계를 본 후 심장의 무게를 기준으로 심장을 분류하여 형태를 비교하였다.

소아 관상동맥에서도 성인에서와 같이 내막층에 주된 병변이 나타난다. 내막의 비후는 가장 두꺼운 곳을 측정하고 있는데, 내막의 미만성 비후와 일부만 두꺼워지는 경우를 구분해서 기술할 필요가 있다. 한편, 혈관이 수축할때, 내막, 중막층의 조직의 양이 변화하지 않는다고 가정하면¹¹⁾ 수축으로 인한 두께의 증가가 중막층보다 내막층에서 더 심하기 때문에 내막층비후가 과장된다는 점을 감안해야 할 것이다.

혈관분지부위에서 내막비후가 관찰되는 점은 혈류의 와류에 의한 적응현상으로 설명할 수는 있으나 이 경우도 병리적 비후로 해석해야 한다고 생각된다. 이런 병변을 포함하여, 저자들의 관찰에서는 신생아에서 이미 국한성 내막층 비후가 관찰되고 심장무게 40 gm 정도에서 미만성 내막비후가 중막층보다 더 두꺼운 정도에 이를 수

Table 2. Mean values of circumference and thickness of tunicae intima, media and adventitia at different sites of coronary arteries in each group

Group	Circumference(mm)	Intima (μ m)	Media (μ m)	Adventitia (μ m)
Left anterior descending artery				
	P / M / D	P / M / D	P / M / D	P / M / D
I	1.3/1.0/0.8	4.6/ 2.7/ 3.1	32.3/ 26.0/ 20.4	59.5/ 60.0/ 46.3
II	1.3/0.9/0.3	2.5/ 2.5/ 2.5	40.8/ 33.4/ 22.0	57.0/ 53.8/ 29.2
III	2.6/2.0/1.2	5.0/ 3.3/ 2.8	45.1/ 36.7/ 30.0	81.4/ 57.5/ 73.1
IV	2.3/2.5/1.3	47.2/12.3/ 10.0	77.5/ 50.3/ 37.5	92.8/ 88.2/ 75.0
V	5.4/3.7/3.3	245.9/88.4/115.5	200.0/128.3/117.8	210.0/185.0/133.3
Left circumflex artery				
	P / D	P / D	P / D	P / D
I	1.3/0.7	2.7/ 2.8	19.4/ 15.2	48.6/ 29.7
II	1.4/0.8	3.3/ 2.8	43.6/ 26.9	78.9/ 36.1
III	1.4/1.3	2.5/ 2.5	36.7/ 37.5	65.0/ 50.8
IV	2.4/1.3	22.8/ 4.2	63.3/ 32.9	77.2/ 57.5
V	4.9/4.0	310.8/267.4	151.7/134.2	158.4/179.0
Right coronary artery				
	P / M / D	P / M / D	P / M / D	P / M / D
I	1.2/1.1/0.7	2.7/ 2.5/ 2.5	28.5/ 25.6/ 22.0	49.8/ 41.2/ 45.8
II	1.1/1.0/1.7	4.2/ 5.0/ 2.5	44.5/ 39.4/ 34.7	52.2/ 62.8/ 53.1
III	2.2/1.9/1.4	2.5/ 2.5/ 2.5	42.9/ 36.3/ 32.9	74.2/ 71.7/ 65.0
IV	2.7/2.0/0.6	25.1/ 12.5/ 3.3	78.6/ 52.5/ 32.9	119.0/ 86.7/ 76.1
V	5.8/4.5/4.5	324.1/259.2/175.8	200.0/185.9/190.0	197.5/207.5/170.0

P: proximal, M: middle, D: distal.

있다고 분석되었다.

내막비후의 구성이 소아에서는 섬유세포성으로 근육탄력층의 형성에 내막비후가 동반되는 양상이었으며, 복합병변¹²⁾이라 지칭되는 석회화, 출혈등은 성인에서만 관찰되었다. 내막비후와 관련된 세포가 평활근세포^{12,13)}인지 또는 섬유아세포⁹⁾인지 확실히 구별되지는 않았으나 소아기에는 근세포가 주로 관여하는 듯하다.

탄력섬유는 내측 탄력판과 외측 탄력판의 형태로 나타나며 태아기에는 분명하지 않다가 출생후 압력의 변화에 대한 적응으로 나타난다. 그러나 근육탄력층¹⁴⁾이 동맥경화증과 밀접한 관계가 있음이 증명되고 탄력섬유의 단절이 성인병변에서 관찰되는 중요한 소견이기 때문에¹⁴⁾ 소아의 탄력섬유 분포가 혈액학적 변화를 나타내는 형태학적 지표가 될 수 있을 것 같다.

중막층과 외막층은 관상동맥질환에서 별 변화가 없다. 본 관찰에서는 중막층의 탄력섬유화 및 교원섬유화가 동반된 예가 있었다. 외막층은 교원섬유를 주로하는 결체조직으로 두께가 부위에 따라 다른데 내막 및 중막층 비후가 있을때 vasa vasorum이 형성되고 이것이 동맥경화에 기여한다고 알려져 있다^{5,19)}.

결 론

14예의 소아와 3예의 성인부검예의 심장을 이용하여 관상동맥 내막층, 중막층 및 외막층의 두께를 측정하였으며 이들의 형태학적 변화와 탄력섬유의 분포를 관찰하였다.

관상동맥 발육의 기준으로 중막층 두께의 평균치를 이용하였고 중막층의 두께는 심장의 무게, 체중, 나이의 대수치 및 신장과 유의한 관계가 있었다.

심장을 무게에 따라 5개의 군으로 나눠 형태를 비교하였다. 심장무게 10 gm이하는 주로 미숙아의 심장으로 관상동맥은 1층의 내피세포로 피복되고 내피세포의 공포화나 탈락이 관찰되었다. 심장무게 10~20 gm은 만기 출산한 사산아 혹은 신생아로 내막층에서 교원섬유가 나타나기 시작하였다. 심장무게가 20 gm을 넘으면서 내막층의 국한성 비후가 혈관분지부위에서 관찰되었다. 내막층의 미만성 비후는 심장무게 40 gm 이상에서 관찰되기 시작하였다.

소아의 내막층비후는 주로 섬유세포성 비후로 내측탄력판의 세분화와 함께 근육탄력층의 양상을 띠었으며 출

혈이나 석회화는 동반되지 않았다.

태아기의 대동맥에서는 외측 1/3에 탄력섬유가 보였는데 관상동맥에서는 내측탄력판에서 탄력섬유가 미약하게 발달하였다. 탄력섬유는 심장무게 20 gm이상에서 분명하게 나타났다.

성인 심장에서 보는 내막층의 미만성 비후와 혈관분지부위의 국한성 비후는 소아에서 이미 시작되나 출혈, 석회화등 복합병변은 소아기에서는 찾을 수 없었다. 탄력섬유의 분포를 관찰하는 것이 소아의 혈관 발육의 판정에 중요하다고 생각된다.

(본 연구를 도와주신 서울의대 법의학교실 이윤성 선생, 소아과 노정일 선생, 한미병원 소아과 강순웅 선생, 세종병원 흉부외과 박표원 선생 그리고 서울대 소아병원 병리과의 유애라 씨에게 감사드립니다.)

REFERENCES

- 1) Neufeld HN, Wagenvoort CA, Edwards JE: *Coronary arteries in fetuses, infants, juveniles and young adults. Lab Invest* 11:837, 1962
- 2) Neufeld HN, Schneeweiss A: *Coronary artery disease in infants and children. Philadelphia, Lea & Febiger, 1983, p 136*
- 3) Moon HD: *Coronary arteries in fetuses, infants and juveniles. Circulation* 16:263, 1957
- 4) Schornagel HE: *Intimal thickening in the coronary arteries in infants. Arch Pathol* 62:427, 1956
- 5) Sakurai I, Tosaka A, Yamada T, Kuwahara T, Masubuchi K: *Childhood coronary sclerosis. Acta Pathol Jap* 28:41, 1978
- 6) Pesonen E, Norio R, Sarna S: *Thickenings in the coronary arteries in infancy as an indication of genetic factors in coronary heart disease. Circulation* 51:218, 1975
- 7) Pesonen E: *Coronary wall thickening in children. Atherosclerosis* 20:173, 1974
- 8) Rapola J, Pesonen E: *Coronary artery change in newborn babies. Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 85:286, 1977
- 9) Vloder Z, Kahn HA, Neufeld HN: *The coronary arteries in early life in three different ethnic groups. Circulation* 39:541, 1969
- 10) 노용면 : 심관상동맥의 병리조직학적 연구, *종합의학* 3(8):795, 1958
- 11) Pesonen E, Martimo P, Rapola J: *Histometry of the*

- arterial wall. A new technique with the aid of automatic data processing. *Lab Invest* 30:550, 1974
- 12) Ross R, Glomset JA: *Atherosclerosis and arterial smooth muscle cell. Science* 180:1332, 1973
 - 13) Geer JC: *Fine structure of human aortic intimal thickening and fatty streaks, Lab Invest* 14:1764, 1965
 - 14) Lansing AI: *Elastic tissue. In the Arterial Wall, edited by Lansing AI. Baltimore, Williams & Wilkins 1959, p 136, cited by Vloder⁹⁾*
 - 15) Sakurai I, Yamada T, Yoshimura M, Gomi B, Kobayashi T, Ikeda H: *Pathologic study on the role of intramural circulation of coronary arteries in the progression of coronary atherosclerosis. Asian Med J* 23(12):870, 1980

— Abstract —

Morphological Changes of Coronary Arteries in Childhood

Jeong Wook Seo, M.D., Je Geun Chi, M.D.
and Chang Yee Hong, M.D.

Departments of Pathology and Pediatrics,
College of Medicine, Seoul National University

The coronary arteries of young individuals are histologically studied. Fourteen cases in pediatric age group and three adult hearts were used. No case had clinical and pathological evidences of heart disease. Inner circumference, thickness of tunicae intima, media and adventitia were measured at eight different sites of coronary arteries. The thickness of tunica media was used as a standard scale of cardiac growth, and the heart weight, body weight, height and age were compared with the medial thickness. The morphological changes were assessed in five groups by the heart weights. Group I (less than 10 gm) showed single endothelial lining with cytoplasmic vacuolization or endothelial denudation. Group II (more than 10 but less than 20 gm) consisted of full term babies and showed first stigma of focal intimal thickening and intimal collagen fibers. Diffuse intimal thickening more than 1/1 of medial thickness was first seen in a case with 46 gm of heart weight. Elastic fiber was not seen in internal elastic laminae of groups I and II. Fragmentation of internal elastic lamina and smooth muscle proliferation as a form of musculoelastic layer were the major findings of intimal thickening in childhood and no case showed complicated atherosclerotic lesions.

Legends for Figures

- Fig. 2. Cytoplasmic vacuolization of proximal left anterior descending artery in case I-1. Arrows indicate internal elastic lamina. (H&E, ×400)
- Fig. 3. Intimal collagen fibers seen in a longitudinal section of proximal right coronary artery in case II-3. Smooth muscle cells in tunica media have round nuclei and distinct cytoplasmic border. Levels of internal elastic lamina (arrows) are seen. (H&E, ×400)
- Fig. 4. Lack of elastic fibers in internal elastic lamina of proximal left anterior descending artery in case II-2. Endothelial cells are denuded and adventitial elastic fibers are seen. (Verhoeff's elastic fiber stain, ×200)
- Fig. 5. Intimal thickening of proximal left anterior descending artery in case III-2. Fragmentation of internal elastic lamina and smooth muscle proliferation resulted in musculo-elastic layer (ME). Edematous intimal thickening is also seen. (Verhoeff's elastic fiber stain, ×100)
- Fig. 6. Diffuse fibrous and fibrocellular intimal thickening of proximal left circumflex artery in case IV-2. Intimal/medial thickness ratio is 0.5~2.0. Fragmentation of elastic lamina is also seen. (Verhoeff's elastic fiber stain, ×40)
- Fig. 7. Focal intimal nodule of middle of left anterior descending artery in case IV-3. These intimal nodules are frequently seen in the vascular bifurcation. (Verhoeff's elastic fiber stain, ×200)
- Fig. 8. Abnormal elastic fibers in media of proximal left anterior descending artery in case IV-2. (Verhoeff's elastic fiber stain, ×200)
- Fig. 9. Fibrosis and myxoid change of media of proximal right coronary artery in case V-3. Interruption of internal elastic lamina and smooth muscle proliferation in intima are seen. (Masson's trichrome, ×100)

