

「綜說」

開心術에 있어서의 心筋保護

가톨릭 醫科大學 附屬 聖母病院 胸部外科學敎室

李 弘 均

목 차

1. 머리말
2. 心筋保護法의 歷史
3. 心筋細胞의 '에너지' 代謝能
4. 心筋保護의 理論
5. 心筋保護法
  - 1) Cardioplegic Solution(CPS)
    - ㄱ. Chemical CPS
    - ㄴ. Blood-potassium CPS
  - 2) 低溫法
  - 3) 心筋에 '에너지' 供給과 prearrest factor
  - 4) 그외의 문제들
  - 5) CPS의 투여방법
6. Reperfusion Injury
7. 電子顯微鏡 所見
8. 맺음말

머 리 말

각종 心臟疾患에서 開心術을 시행 하는데 있어서 大動脈遮斷을 필요로 하는 경우에 적절한 心筋保護法은 虛血狀態下(ischemic heart condition)에 있는 心筋의 不可逆的變化의 發生을 최소한도로 방지하고 心機能을 가급적 보존하며 수술을 無血野에서 안전하고도 용이하게 시행하는 수단으로 중요한 과제라 할 것이다.

특히 고도의 心肥大를 동반한 心瓣膜疾患이나 心筋損傷이 있는 心冠狀動脈疾患등에서는 대동맥 차단을 문후에 心強直(stone heart) 등을 일으키는 빈도가 높고 한 번 이것이 발생하면 치명적일 수가 있다.

또 先天性 心畸形疾患 특히 그 기형이 복잡되어 있는 복잡한 心畸形의 開心術은 수술시간이 길어져서 적절한 심근보호가 이루어 지지 않으면 장시간의 虛血心상태에 놓이게 됨으로 수술후 심기능에 막대한 손상이 와서 심기능회복에 나쁜 영향을 미치게 된다.

따라서 開心術전 중 후의 심기능의 유지 보호는 개심술에 있어서 절대적 과제이며 이것이 완전할수록 우리는 어떠한 심질환에 있어서나 완전하고 안전한 개심술을 할 수 있는 것이며 따라서 많은 학자들의 연구가 계속 이루어지고 있으며 아직도 더 완전한 방법과 藥劑 등이 모색되고 있는 것이다.

저자는 심근보호법의 역사적 배경을 더듬어 보고 각종 심근보호법의 이론과 실제를 문헌의 섭렵을 통해서 알아보고자 한다.

心筋保護法의 歷史의 背景

과거 수년동안 대동맥 차단을 하고 개심술을 하는데 있어서 심근보호를 위한 많은 실험적 임상적 보고가 있으나 아직도 세계적으로 통일된 방법 내지는 처방이 없다.

대동맥을 차단하면 心停止가 유도되서 무혈야에서 심장내의 수술조작을 할 수 있으나<sup>115)</sup> 이런 정상 체온하에서의 심정지는 心室細動을 가져오며<sup>116,117)</sup> 특히 心室肥大를 동반한 심질환에서는 그런 위험성이 큼으로<sup>118)</sup> 많은 외과의들은 이 방법만으로 개심하기를 주저하기에 이르렀다.

따라서 대동맥 차단으로 유도된 심정지에서 적절한 심근보호가 이루어져서 수술후에 심근박출능력이 다시 회복될 수 있게하는 방법으로 연구된 대표적인 것의 하나는 低溫法(全身 또는 心局所)이고 다른 하나는 心停止液(略稱 CPS)의 관상동맥 灌漑라 할 수 있다.

低溫法은 心筋보호의 가장 기본으로 보고 된바있고<sup>72)</sup> 心筋局所冷却이나<sup>119)</sup> 心冠狀동맥관류로 인한 냉각이나 간에 양자가 모두 虛血心의 심근보호능력이 있다고 하며 이 방법들은 정상온도에서 심정지시키고 심관상혈류를 반복해서 풀어주는 방법보다 훨씬 우수한 심근보호 효과가 있다고 한다.<sup>120)</sup>

한편 CPS는 1955년 Melrose<sup>1,121)</sup>가 245 mEq/L의 고농도 potassium을 함유한 potassium citrate

로서 448 mOsm/L의 고장액으로 심정지를 시도하였으나 심한 심근손상의 발생을 보고한후 이액의 사용이 중단되었으나 1973 Gay<sup>3)</sup>가 적정량의 potassium 농도로 안전한 심정지를 유도할 수 있었다는 보고가 있고 계속해서 Follette<sup>122)</sup> 등의 노력으로 두시간의 계속적인 동맥차단에 CPS를 반복 주입 관류해서 안전하게 심근보호를 할 수 있기까지 이르렀다. 그후 계속된 CPS에 관한 연구로서 CPS의 적절한 성분, 안전한 PH, Osmolality, Osmotic pressure, substrate의 추가 심근세포막의 안정유지, Calcium, Magnesium Potassium의 적절 농도유지 등이 연구되면서 현재에 이르렀다<sup>4,123,124,126,127)</sup>.

그러나 심근보호효과에 있어서 低温法과 CPS의 效果中 어느 것이 더 優先하는가에 대해서는 異見이 많다. 즉 Ellis<sup>55)</sup>, Engelman<sup>128)</sup> 등은 低温法이 주로 효과적이라고 주장하는 반면에 Mundth<sup>129)</sup>, Kay<sup>130)</sup> 등은 低温法에 potassium이 추가되서 더 심근보호효과가 증강한다고 하였다.

하여간 正常溫에서는 Kcl가 근본적인 심근보호를 이루지 못하였으며<sup>128)</sup> 최근에는 Potassium-Blood Cardioplegia가 발표되서 한층 더 心筋보호가 안전하다고 하기도 한다<sup>49)</sup>.

이상의 기본 두가지 방법외에도 여러가지 연구가 이루어져서 CPS의 투여방법, 低温法과 CPS의 併用, 心尖部 vent의 사용, reperfusion injury의 防止, 人工心筋機자체의 발달, 體外循環지식과 방법의 개선 향상등으로 개심술내지는 심근보호효과가 올라가고 개심술 성적의 향상에 기여하기에 이르렀다.

心筋細胞는 많은 mitochondria를 가지고 있어서 이것은 활발한 好氣性代謝 즉 Oxydative Phospholilation을 영위하는 근원지로서 간단없이 수축 이완하는 심장이 요구하는 다량의 '에너지' 수요에 응하고 있다.

정상 mitochondria는 호기성 대사과정에 있어서 1분자의 glucose에서 36분자의 ATP (adenosine tri-phosphate)를 생산한다고 하며<sup>12,13)</sup> 충분한 심관상혈류로서 酸素와 基質(solute)이 공급되는한 심근은 효과적으로 '에너지'를 생산하며 심기능의 유지가 가능하다.

반면에 虛血로 인한 低酸素條件하에서는 호기성 '에너지'생산대사과정이 정지하고 세포내에서의 嫌氣性代謝의 糖分解과정에 있어서 1분자의 glucose에서 단지 2분자의 ATP만이 생산되서<sup>12,13)</sup> 심근세포에 공급될뿐이며 또한 低酸素상태로 인하여 糖分解作用 속도에 중요한 역할을 하는 酸素의 하나인 phosphofructokinase (PFK)의 活性이 상승해서 嫌氣性 糖分解에 의한 ATP 생산이 촉진된다<sup>8,14)</sup> 그러나 결국은 嫌氣性 糖分解만으로는 심근수축을 유지할만한 충분한 량의 '에너지'공급이 안되고 '에너지'공급·수요의 균형이 깨져서 '에너지'고갈상태가 올뿐 아니라 嫌氣性 糖分解의 결과로 축적되는 乳酸과 PH저하 등으로 심근수축능이 급속히 감퇴하게 된다. 이러한 세포내의 환경의 악화와 함께 점차로 嫌氣性 糖分解도 장애가고 드디어 ATP 생산이 두절되고 심근의 非可逆性손상이 진행하게 되는 것이다<sup>8,12,14,15)</sup> (Fig 1).

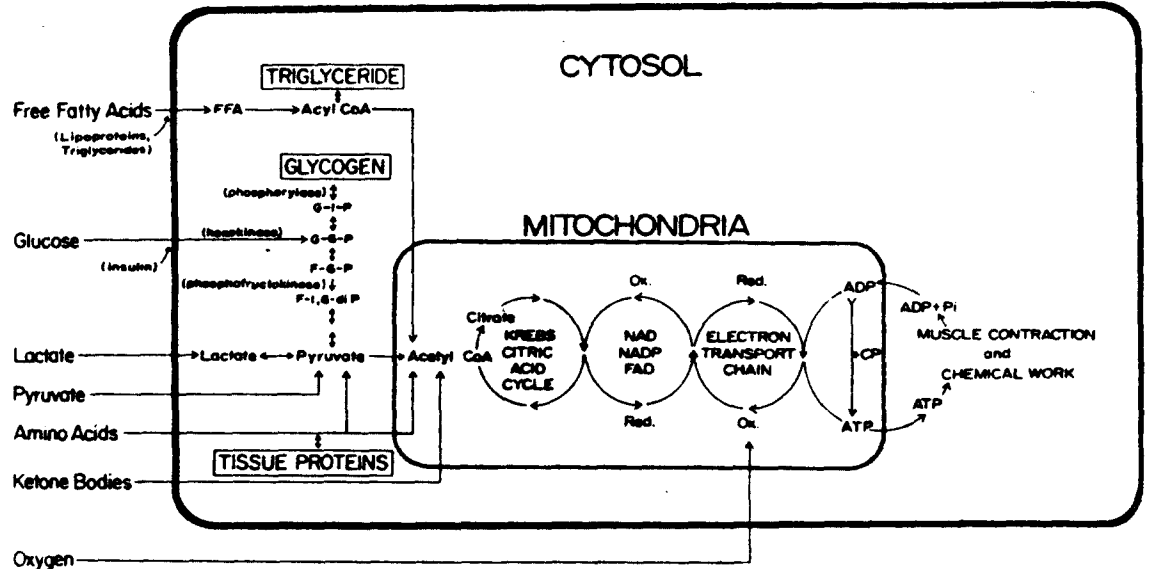


Fig. 1.

## 心筋保護의 理論

심근보호의 이론적근거는 첫째로 心筋이 요구하는 충분한 '에너지' 공급이고 다음으로 心筋이 요구하는 '에너지' 요구량이 필요이상으로 과다해지는 것을 방지하는 것이다. 즉 허혈心에서는 '에너지' 요구를 적게 하도록 하는 것이 필요하다.

1. 心筋요구에 대한 충분한 '에너지' 공급<sup>12)</sup>: 好氣性代謝과정에서는 glucose 1mole당 ATP 36 mole를 생산하는데 반하여 嫌氣性대사에서는 대동맥차단으로 心冠狀血流가 중단되고 다만 心장 기저부를 통한 non-coronary collateral flow만의 일정하지 않은 소량의 酸素가 공급될 뿐이고 glucose 1 mole 당 ATP 2mole의 생산만이 가능하므로 이 두가지만으로 심근 세포의 생존이 유지되고 있다. 그 외에 필요한 것은 적절한 substrate(glucose 또는 glycogen)의 보충, 축적된 lactate 제거와 예방, 적정 PH의 유지, 또는 다량의 citrate에 의한 PFK의 대사방해작용 억제를 위한 essential enzyme 등의 공급등이 필요하다.

2. 心筋의 '에너지' 요구<sup>12)</sup>: 이는 근본적으로 心筋壁의 溫度등으로써 결정되는 것인바 虛血心에서는 이런 조건등을 적절히 완화하고 조절하여 心筋의 '에너지' 요구량을 적게 하도록 해야한다.

즉 虛血心에서는 心筋대사와 세포막안정을 유지하는데 필요한 극히 소량의 '에너지' 생산이 요구되며 이것은 低溫法으로서 low energy need로 할 수 있다.

停止한 심장은 37°C 1.0 cc/100 gm/min<sup>16)</sup>의 酸素를 요하며 22°C 0.3 cc/100 gm/min<sup>16)</sup> 15°C 0.27 cc/100 gm/min<sup>17)</sup> 5°C 0.13 cc/100 gm/min<sup>17)</sup>을 요하고 心細動 또는 搏動하는 냉각된 심장(fibrillating or beating heart)은 22°C에서는 2.0cc/100 gm/min의 酸素를 요구한다고 하며<sup>12)</sup> 즉 electromechanical work 하는 cold heart는 더 '에너지' 를 요구한다.

또 심정지가 虛血(ischemic arrest)로서 이루어질 때는 ischemic fibrillation이나 empty beating후에 心停止가 오게 되는데 이런 electromechanical work는 약간 남아있는 ATP마저 소모해서 energy reserve을 없애게 된다. 따라서 이런 fibrillation이나 empty beating을 막기 위해서 CPS를 이용한 chemical arrest로서 심근세포막의 脫分極化(depolarization)로 심장의 弛緩性 停止가 와서 心筋壁의 tension을 低下시키는 것이 필요하며 이는 vital energy store를 소비시키지 않는다<sup>12)</sup>.

이상에서 chemical arrest을 일으키는 성분중에 Calcium과 低溫이 문제되는데 低溫法은 기초대사요구량은

감소시키지만 calcium pump도 저하시킨다. 즉 Ca<sup>++</sup> 소모도 低下되서 心筋壁緊張을 상승시키는 相反利害가 있다<sup>12)</sup>. 여기서 알아야 할 것은 心筋壁緊張은 asystole 간에는 溫暖한 심장보다 冷却심장에서 더 높다는 것이며 특히 10°C이하에서 심하며 따라서 Ca<sup>++</sup>는 많이 필요치 않으며 低溫法은 10°C이하는 실제로는 non coronary collateral flow로 인하여 내려가기도 힘들지만 내릴 필요가 없다는 것이다<sup>12)</sup>.

이상과 같은 理論으로 虛血心에서 心筋손상을 방지하는데 중요한 것은

1. 심정지는 diastolic asystole의 상태를 유지시킬 것이며 심정지상태가 심근細動나 stone heart(systolic contractile state)가 아니고 완전히 弛緩期性 弛緩상태를 만들어서 불필요한 심근 '에너지' 소모를 없애고
2. 心筋세포막의 생리적인 電解質이동과 세포의 기본적인 대사구조를 유지시킬 것이며
3. 심근온도저하 내지는 전신온도저하로서 '에너지' 수요를 크게 경감시켜야 하며
4. ATP, CP(creatinin phosphate), high energy phosphate bond, 또는 각종효소(Coenzyme Q<sub>10</sub> 등)의 생산을 復活시킬 수 있어야 하며,
5. 嫌氣性 糖分解산물인 乳酸발생을 억제 또는 축적된 乳酸의 제거에 힘쓸 것이며
6. 적정한 체액 내지는 세포내 PH유지 등등이다.

## 心筋保護法

현재 사용되는 心筋保護法은 대체로 다음의 세가지 유형으로 구분된다.

### 1. Cardioplegia

by chemical cardioplegic solution  
potassium CPS<sup>1,3)</sup>  
magnesium-procaine CPS<sup>2,17,32)</sup>  
Glucose-insulin-potassium CPS<sup>76~84)</sup>  
by blood potassium cardioplegia<sup>4)</sup>

### 2. Hypothermia

Topical cooling of heart<sup>5,6)</sup> with  
Coronary perfusion hypothermia with  
systemic hypothermia<sup>7)</sup>

### 3. Comb Combined above two measurements<sup>7,8,9)</sup>

이상의 방법들은 우수한 심근보호효과를 가지고 있어서 이미 널리 개입술에 사용되고 있으나 그러나 아직도

여러가지 불완전하고 불합리한 점을 가지고 있다.

즉 心停止液(CPS)는 美國이나 歐羅巴 각국 각지역에서 통일된 처방이 없고 각개 약제의 효과에 대해서도 의견이 다양하며, 심장의 局所冷却은 細永塊의 직접 심금접촉으로 오는 심근손상의 가능성이 있으며 또 心筋内臟까지 균등한 냉각이 어렵다는 단점이 있으며<sup>8,10,11,12</sup> 全身低温法만으로는 충분한 심장의 냉각(心室中隔溫度 26°C~28°C)을 유지하기에 불충분하다. 따라서 현재 널리 사용되는 心筋보호법은 냉각된 CPS, 심장 국소냉각, 全身低温法을 병용함으로써 상기한 각 방법의 단독사용으로 오는 결점을 상호 보완하는 방법이 시행되고 있다.

### 1) Cardioplegic solution (CPS)

개심술에서 완전하고 용이하게 수술을 진행시키는데는 심장을 정지시키고 無血野에서 直視下에 수술을 시행하여야만 한다. 이런 정지상태는 완전하고 신속히 이루어져야하며 즉 이완성 정지로서 심근벽의 균장이 완전히 없어진 상태라야 한다. 심정지상태에서는 심근대사과정과 심세포막 안정을 유지하는데 극히 소량의 '에너지'가 필요함으로 心細動의 과정을 거치지 않고 급속하게 완전이완을 초래시켜서 이 reserved energy의 소비를 억제하도록 힘써야하며<sup>12</sup> 전기적 세동을 피하고 화학적 또는 약리적 심정지로 세포막이 脫分極化되어 심장을 이완기상태로 놓이고 앞서말한 vital energy store가 소비되지 않도록 하는것이 중요하다.

효과적 CPS의 목적은 심장을 안전 신속하게 정지시키고 극히 소량이나마 계속적으로 '에너지' 보존내지는 생산이 유지될 수 있게할것이며 虛血의 악영향과 질항할 수 있어야하며 이것은 곧 심근보호효과와도 일치되는 것으로서 이 目的을 충족시키기 위하여<sup>12</sup>

1) CPS는 energy demand를 낮추기위하여 신속한 心停止를 가져와서 ATP소모를 最少한으로 억제하고 불필요한 '에너지' 소모가 일어나지 않도록 적절한 약제의 배합이 필요하며 血液에 CPS를 추가투여하는 방법<sup>18</sup> 酸素氣泡를 CPS에 追加溶解시키는 방법<sup>19</sup> 冷却된 procain CPS를 사용하는 방법등이 있다<sup>17</sup>.

2) CPS 자체가 冷却되어 있어서 '에너지'수요를 더욱 경감시킬수 있고<sup>21</sup> electromechanical activity의 재발을 방지할수 있어야하고,

3) CPS는 大동맥 차단간에도 계속적인 嫌氣性 또는 好氣性에너지생성을 위한 substrate를 함유할것이며,

4) CPS는 적절한 PH를 유지해서 嫌氣性酸症(acidosis)과 싸울 buffering이 되어 있어야하고 低温에서도 계속적으로 대사가 가능한 환경조성을 할 수 있어야하며,

5) CPS는 虛血, 低温으로 오는 心筋細胞의 浮腫의

감소를 위한 Osmolality가 고려되어야 하며,

6) CPS는 Calcium 또는 Magnesium의 過不足으로 오는 세포막안정의 위험을 피할 수 있도록 고려되어야 한다.

### 7. Chemical Cardioplegic Solution :

이는 Dextrose, sodium chloride 등을 기조액으로 하고 Potassium, Magnesium, Calcium, Procain 등이 주성분이지만 많은 학자의 기호에 따라 그 성분의 취사선택과 농도가 다르며 아직도 통일된 처방이 나오지 않고있다.

참고로 각 clinic에서 사용되는 化學的 心停止液의 몇가지를 소개하면 別表와 같다(Table 1).

\* Cardioplegic solution. Benson B. Roe J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1977. 3.

5% D/W	1000 cc
KCl	20 mEq
NaCl	27 mEq
MgCl <sub>2</sub>	3 mEq
tromethamine	2 mEq
osmolarity	347
pH	7.6

\*Composition of cardioplegic solution Buckberg 1978. 11. J.TnCVS

Volume(autologous blood)	1,000
Temperature	16°C
Potassium	30 ± 1 mEq/L
Ionic calcium	0.6 ± 0.1 mEq/L
Osmolarity	355 ± 5 mOsm
Hematocrit	20 ± 2%
pH	7.7 ± 0.1

\* Mayo Clinic 1977.

NaCl	5.26 gm	
Na. Gluconate	5.02 gm	
Na. Acetate	3.68 gm	Normosol-R
KCl	370 mg	
MgCl	300 mg	
K acetate	1.96 gm	
CaCl <sub>2</sub>	100 mg	
Water	1000 ml	
Nahco <sub>3</sub>	8.4%	13.5 ml
Heparin	2500 units	
calculated		333.6 mOsm
measured		305 mOsm
PH		7.7

\* Cardioplegic solution. G. Frank O. Tyers  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1977. 11

Normosol R	1000 cc	Na	138
KHCO <sub>3</sub>	2 gm	Cl	98
CaCl <sub>2</sub>	100 mg	K	25
heparin	2,500 U	HCO <sub>3</sub>	20
osmolarity	275	Mg	3
pH	7.8	Ca	1
		acetate	27
		gluconate	23

\* Cardioplegic solution at Texas Heart Institute. 1980. 6.

5 % D/W in 0.45 % Saline	500 cc
KCl	20 mM
MgCl <sub>2</sub>	7.5 mM
NaHCO <sub>3</sub>	2.5 mM
CaCl <sub>2</sub>	1.0 mM
Osmolarity	510
pH	7.4

\* Mass. General Hospital 1980. 10.  
potassium arrest sol. 1000 ml contains

1) dextrose	2.0 G
sodium bicarbonate	1.0 G
potassium chlorids	1.87 G
sodium chloride	6.32 G
2) albumin	50 G
3) mannitol	

\* Boston Children's Hosp. 1980. 10.

CPS	initial	15 cc/kg
	then	10 cc/kg

\* but never more than 500 cc in any case.

- 2.5 % Dextrose  
0.45 % NaCl  
NaHCO<sub>3</sub> 5.0 mEq (5 cc)  
KCl 30 mEq (15 cc)/ 1000 cc
  - 2.5 % Dextrose  
0.45 % NaCl  
NaHCO<sub>3</sub> 2.5 mEq (2.5 cc)  
KCl 15 mEq (7.5 cc)/ 500 cc
- 2 month year old  
Heparin 2.0 mg/kg  
Protamine 1.5 mg/kg

\* Cardioplegic solution by Brachfield, 1973.

- Young's solution  
0.8 % K-citrate  
2.46% MgSO<sub>4</sub> · 7 H<sub>2</sub>O  
Normal saline 1,000 cc
- GIK solution  
Glucose(5%)500 ml.  
Insulin 10 unit.  
KCl(1 mol) 10 mol(40 mEq/L)  
NaHCO<sub>3</sub> 5 ml.  
Osm 343 mOsm  
pH 7.8

\* Cardioplegic solution for cardiac arrest induced by injection(Kirsch solution)\*

Ingredient	mM
Magnesium aspartate	80
Procaine HCl	11
p-Sorbitol	247

\* Cardioplegin Dr. Franz. Kohler KG. D-6146 Alsbach

\* Cardioplegic solution for coronary perfusion

- 6% Hydroxyethyl starch\*
- 2 mM Magnesium aspartate
- 4 mM Procaine HCl
- 0.5 mM CaCl<sub>2</sub>
- 5 mM KCl
- 25 mM NaHCO<sub>3</sub>
- 10 mM p-Glucose
- 200 mM p-Mannitol
- 250 mg. 6-Methyl prednisolone/per liter<sup>+</sup>
- 20 mg. Gentamycin/per liter
- Total Na<sup>+</sup> content 50 mM
- Osmolarity 320 mOsmol
- Colloid osmotic pressure 46 cm H<sub>2</sub>O
- pH : 7.40
- Po<sub>2</sub>: > 600 mmHg

\* Dr. E. Fresenius. D-6380 Bad Homburg v.d.H.  
<sup>+</sup> Urbason. Hoechst AG. D-6000 Frankfurt/Ma-  
in 71

\* Continuous potassium cardioplegia. William A. Gay J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1980. 1

5 % D/M	500 cc
1/2 normal saline	500 cc
KCl	40 mEq
NaHCO <sub>3</sub>	10 mEq
osmolality	412 mOsm/L
pH	7.6

\* The composition of coronary infusates.

	Grams per liter	Millimoles per liter
<b>Bretschneider solution number 3</b>		
NaCl	0.70	12.0
KCl	0.75	10.0
MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	0.41	2.0
Procaine-HCl	2.00	7.4
Mannitol	43.50	239.0
pH	5.5~7.0	
Osmolality	320 mOsm /kg. H <sub>2</sub> O	
<b>Kirsch solution</b>		
Mg-l-aspartate	25.00	160.9
Procaine-HCl	3.00	11.0
Sorbitol	45.00	247.0
pH	5.8~7.0	
Osmolality	463 mOsm /kg. H <sub>2</sub> O	
<b>St. Thomas' Hospital solution :</b>		
NaCl	5.35	91.6
NaHCO <sub>3</sub>	2.10	25.0
KCl	1.10	14.8
MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	0.30	1.2
MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	3.05	15.0
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.16	1.2
CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0.18	1.2
Procaine-HCl	0.27	1.0
pH	7.4	
Osmolality	300 mOsm /kg. H <sub>2</sub> O	

근자에 미국의 각 clinic 는 종전의 복잡한 처방에서 Dextrose, NaCl, KCl, NaHCO<sub>3</sub> 만의 단순한 처방으로 변화되어 가고있는 경향에 있으며 PH 7.7~7.8, Osmolality는 400~500 mOsm의 높은 농도로 되어가고 있다. 그외에 각 학자의 기호에 따라서 극소량의 mgcl<sub>2</sub>, Cacl<sub>2</sub> 또는 albumin, mannitol 등을 추가하기도 한다. 그러나 美國의 많은 clinic 는 procaine 을 사용하지않는 반면에 구라파각국에서는 procaine 을 함유한 CPS 를 사용하고 있는 것이 흥미롭다. 즉 西獨의 Bretschneider 液과 Kirsch 液 등은 Magnesium 와 Lidocaine 을 다량함유하고 英國의 St. Thomas Hospital solution 은 前者들보다는 小量이나 역시 Magnesium 와 Lidocaine 을 함유하고 있다.

특히 Bretschneider 液은 小量の Kcl(10 mM/L), Mg-cl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O(2 mM/L) procaine(7.4 mM/L)와 多量の Mannitol(239 mM/L)을 가지고 있으며, Kirsch 液은 K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Cl<sup>-</sup> 등이 전연없이 多量の Mg-aspartate(80 mM/L), Procaine(11 mM/L), Sorbitol(247 mM/L)만 가지며, Osmolality는 463 mOsm/L인 것이 특징이다. St. Thomas Hospital 液은 세포외액의 구성성분과 근사해야 한다는 Braimbridge 의 주장대로 小量の Mg, Ca, Procaine 와 Kcl(14.8 mM/L)가 포함 되어 있다.

다음은 이런 각 基質의 효과와 작용을 검토하여보면, Potassium : 化學的心停止液의 主成分이고 心停止效果의 主役이다.

1955년 Melrose<sup>1,121</sup>가 최초로 고농도(245 mEq/L)의 Kcl을 사용해서 심근손상을 보고 그후 사용이 중지되었다가 1973년 Gay<sup>3)</sup> 1974년 Reitz<sup>20)</sup> 등이 낮은 K<sup>+</sup> 농도로써 한시간 내지 두시간의 anoxic arrest로 부터 심근보호를 할 수 있었다.

K<sup>+</sup>은 인체의 세포내액의 주성분이며 심근세포막의 transmembrane potential을 신속하게 감소시켜서 세포막을 脫分極化(depolarize)된 상태로 안정시켜서 심장의 이완성정지를 가져오게 한다<sup>21)</sup> 이런 정지상태에서는 '에너지' 대사 산소소모가 현저히 감소하고 이런 이완상태를 유지하는데는 극소량의 '에너지' 만으로 충분하며 따라서 장시간의 無酸素停止상태에서 심근손상이 지연 또는 방지된다. 또 이런 心停止는 신속하게 일어나서 대동맥기저부에 주입시나 대동맥 차단 제거시에 心細動의 과정을 거치지 않고 신속한 심정지 신속한 심박동을 가져와서 心細動으로 오는 '에너지'소모를 가져오지 않는 利點이 있다.

다만 過量의 K<sup>+</sup>을 투여하면 Ca<sup>++</sup>이 세포안으로 들어와서 심근벽균장이 상승하고 ATP소모가 심정지간에 도 상승케되며 K<sup>+</sup> 100 mEq/L 이상을 주면 심수축 또는 st

one heart가 온다<sup>22)</sup>. 다행히 임상적으로 심장에는 심낭과 심기저부를 통해서 심장으로 흘러들어오는 non-coronary collateral flow가 있어서, 過K<sup>+</sup>을 washout한다고 하나 이는 일정하고 충분한 양이라고 볼수는 없다. cardioplegic arrest간에 심근에 흐르는 extra-coronary collateral flow를 측정 한 보고에 의하면 心冠狀動脈疾患과 心瓣膜疾患을 갖는 54명의 환자에서 體外循環하에 대동맥과 폐동맥을 차단하고 좌심을 완전히 drain하고 空靜脈을 완전히 snare 하고나서, indicator로서 赤血球容積(hematocrit)을 사용해서 계속적으로 흘러나오는 右心내에 저류하는 혈액의 양을 측정하고 순수한 승모판막협착증에서는 평균 40ml/100분로 제일 낮으며 대동맥판막질환에서는 평균 166ml/100분로 전자보다 많았으며, 가장 많은 것은 심한 3枝冠狀動脈疾患에서 평균 512ml/100분였다고 하였다. 그러나 이런 flow rate는 동일질환에서도 變動差가 컸다고 한다<sup>169)</sup>.

K<sup>+</sup>는 대동맥차단을 풀고 再灌流시초에 볼 수 있는 심근의 reperfusion damage을 방지한다고하며 즉, 再灌流로 오는 불필요한 electromechanical work의 再生을 억제하고, 심근손상방지의 효과가 크다고하였다<sup>12)</sup>.

또 심정지에 필요한 K<sup>+</sup>농도는 低温法の 鏡용으로 감소시킬수 있다고 하며, (chemical CPS에서는 24℃에서 K<sup>+</sup> 13mEq/L<sup>23)</sup>, blood potassium CPS에서는 20℃에서 K<sup>+</sup> 28~30 mEq/L<sup>4)</sup>가 필요하다고 하나, 일반적으로 K<sup>+</sup> 40mEq/L 이상투여는 불가한것으로 되어있다<sup>12)</sup>.

그러나 K<sup>+</sup>의 심근보호효과에 대한 반론도 있으며 Kirsch water를 사용하는 독일학파<sup>58,132,133)</sup>는 K<sup>+</sup>는 신속한 심정지를 가져오지만 세포막안정 효과가 없어서 심정지간에 ATP보존이 불충분함으로 자기들은 Mg를 사용한다고 하였다.

Magnesium : 이는 인체에서 세포내액의 주성분이며, 세포의 酵素기능의 cofactor로서 작용하며, 특히 Mg-ATP complex의 조절기능을 갖는다. 즉 creatinin phosphate(CP)와 ATP는 CPK(creatinin phosphokinase)의 촉매작용으로 상호이행하면서 ATP의 양을 조절하는데 ATP가 감소면 CP의 高energy phosphate bond가 ADP로 전환되서 ATP가 보급되고 반대로 ATP생산이 충분하면 ATP에서 creatinin으로 high energy phosphate bond가 전환되서 CP로서 化學 '에너지'가 저장되는 transferring reaction을 주관한다<sup>27)</sup>.

또 Mg는 세포막안정효과가 있으며 membrane ATP-ase을 억제해서 心停止간에도 ATP를 보존한다<sup>12)</sup>. 過 Mg는 세포막안으로 Ca<sup>++</sup>가 들어가는것을 방지하고 심

정지를 초래한다. 즉 Mg<sup>++</sup>가 세포막에서 Ca<sup>++</sup>의 receptor site를 차지하고 있기 때문이다. 따라서 Mg가 부족하면 Ca<sup>++</sup>流入으로 不整脈이 초래케 된다<sup>12)</sup>.

또 Mg는 muscle tension을 조절하고 심근섬유를 이완시켜서 ATP요구를 감소시켜서 虛血心의 생존을 연장시킨다<sup>28,30)</sup>. 또 심근mitochondria의 Ca<sup>++</sup>의 섭취능력을 감소시키고 mitochondria가 Ca<sup>++</sup> 섭취후에라도 ADP를 phosphorylate 하는 능력을 가진다<sup>31,32)</sup>.

Kirsch solution같이 多量의 Mg를 함유하는것도 있으나 어떤사람은 CPS에 Mg는 不必要하다고 하고 Mg cardioplegia로 2時間 대동맥차단간에 주기적으로 반복하는 再灌流로 whshout 됨으로 K<sup>+</sup> CPS보다 심근보호가 나쁘다고 하기도 한다<sup>28)</sup>.

이상적인 CPS의 MgSO<sub>4</sub> 농도는 15 mEq/L라고 하며<sup>29)</sup> 이것보다 적으면 効果가 감소하고 많으면 세포의 Mg중독으로 ion balance가 깨져서 유해하다. 이런 Braimbridge 학파가 사용하는 isolated rat heart model은 임상적으로 체외순환하에서 하는것과 다른 特殊된 단독심장에서의 실험이고 인체임상에 비교할수 없다는 주장도 있다.

Calcium : 이는 심근섬유의 excitation-contraction coupling에 관여하는 물질이며 따라서 低細胞外液Ca<sup>++</sup>는 심근 수축을 경감시키지만 심한 低Ca<sup>++</sup>는 세포막안전을 위협한다.

Ca<sup>++</sup> 50mM 농도로 5분간 심근관류하면 Sarcolemma membrane의 손상이 온다는 보고도 있다<sup>33)</sup>.

CPS에 Ca<sup>++</sup>를 갖는 St. Thomas hospital 液이나 또 Ca<sup>++</sup>를 전혀 갖지않는 Bretschneider 나 Kirsh液도 각각 서로 우수하다고 보고되어 있으며 Engelman<sup>28)</sup>은 Vivo에서는 CPS에 Ca<sup>++</sup>를 추가할 필요가 없다고 하였다.

Ca<sup>++</sup>free CPS한후에 재관류시에 Ca<sup>++</sup>투여로 일어나는 calcium paradox(心筋 rigor)을 방지하기 위해서 Ca<sup>++</sup>투여가 필요하다는 淸성파가 있으나<sup>33,34)</sup>반대로 Ca<sup>++</sup> free CPS를 사용해도 心冷却으로 calcium paradox는 방지되며<sup>35)</sup> Ca<sup>++</sup>의 급격한 증가는 mitochondria의 손상을 야기할 뿐이라고 한다<sup>36,37)</sup>. 이런 모순은 다음과 같은 사실로서 알 수 있는데 즉 Ca<sup>++</sup> free CPS의 악영향은 일시적이라는 것이며 왜냐하면 non-coronary collateral flow로 언제나 代置됨으로다. 그러나 실험적으로 isolated heart model에서는 CPS에 Ca<sup>++</sup>를 제외하는 것은 위험하다고 볼 것이며, 이런 실험방법의 결론을 곧 임상에 적용시키는 것은 성적평가에 차이가 생길 수 있고 誤判을 가져올 수 있다<sup>12)</sup>. Buckberg는 만일 Ca<sup>++</sup>를 CPS에 추가한다면 극소량이어야 심정지의 유발과 유지에 도움이 된다고 하였다.

실제로 Texas Heart Institute는 小量의  $Ca^{++}$  ( $CaCl_2$  1.0 mM/500 ml)을 CPS에 함유하고 있다.

Procain: 이것은  $Ca^{++}$ 이 세포내로 유입하는 것을 억제해서 action potential이 방지되서 심근 섬유질의 excitation-contraction을 uncoupling시키고 또 procain은 갖으나 Na를 함유하지 않는 Kirsch나 Bretschneider液은 Na permeation을 방지해서 세포막 안정에 도움을 준다고 한다<sup>40)</sup>.

또 procain은 이 자체가 고농도에서 심정지 시키며 세포막 안정효과가 있다<sup>40)</sup>. 또  $K^+$ 의 심정지효과를 증강시킨다<sup>3)</sup>.

procain cardioplegia는 局所冷却下에서 대동맥 차단 한시간동안은 single dose cardioplegia로 충분한 심근보호를 한다고 하나<sup>12)</sup> 다른 報告에 의하면 procain은 90분 대동맥 차단간에는 K-cardioplegia의 심근보호효과를 증대시킨다<sup>38)</sup> 두시간의 multidose hypothermic cardioplegia에서는 procaine은  $K^+$ 나  $Mg^{++}$ 의 심정지효과를 증강시키지 못한다 하고<sup>4,28,39)</sup> 반복해서 K-CPS 주입하는 경우에는 procain이 불요하며 procain을 주지 않아도 심정지는 유지된다는 것이며 이는 Bleese<sup>40)</sup> 등이 procain을 함유하는 Kirsch water (procain 11 mM/L)을 注入하고 신속한 심정지 오면 제 2液으로 CPS for coronary perfusion (여기에도 小量 procain 함유 4mM/L)을 써서 심근보호를 기하고저 하는 것과 근사한 이론이다. 이것은  $K^+$  고농도의 young's solution으로 신속한 심정지가 온 후에 GIK-CPS (Glucose-Insulin-potassium액)을 사용하는 방법과 근사하다.

Braimbridge는 lidocaine은 0.5 mM/L에서 最高의 심근보호작용이 있다고 하고 이것보다 많은 양은 심근보호작용이 전무하다고 한다<sup>172)</sup>.

그러나 Buckberg<sup>12)</sup>는 procain cardioplegia를 반복사용하는 不利點으로 procain-K-CPS를 20分 간격으로 출 때 대동맥차단 제거후에 20 내지 30分 더 기다려야 심박동이 돌아오며 이것은 약영향을 준다는 증거는 없지만 불필요한 체외순환시간의 연장을 가져올뿐이라고 하였다. 이상의 문헌에서 보면 procain은 첫 CPS에만 추가사용으로 신속한 심정지 유도에 도움되나 그후에 multidose를 출 때는 추가치 않는 것이 좋다는 이야기가 된다.

또 lidocain은 mitochondria에서  $K^+$  유출을 방지하고 Na 유입을 억제하며<sup>41,42,43)</sup> action potential간에 sarcolemmal membrane을 투과하는  $Ca^{++}$ 이동에는 약간의 효과가 있을 뿐이고<sup>134)</sup> 虛血心에서 subcellular organelle의 내부구조를 보호한다<sup>44)</sup>.

1979년 美國의 Sunamori<sup>32)</sup>는 Mg-lidocain 液의

심근보호효과를 주장하고 1~2시간의 Mg-lidocain액(각각 8mM/L, 11mM/L), K-Mg액(각각 20mEq/L, 8mM/L), K액( $K^+$  20mEq/L만)으로 유도한 低溫無酸素心停止에서 mitochondrial respiration (oxidative phosphorylation index로 봄) function이 I과 II액에서는 1時間후에도 control 수준을 유지했으며 이것은 CPS중의 Mg가 mitochondrial nonphosphorylation· $O_2$  consumption을 억제하기 때문이라고 하고 3者중에서도 lidocain-Mg액은 심정지효과와 세포막 보호효과가 있으나 K-Mg액은 심정지효과만 있다고 하였다. 또 한시간의 anoxic arrest 때는 20°C 심근냉각만으로도 mitochondrial function이 덜 低下되어서 심근보호가 되지만 두시간간에는 심근냉각과 Mg-lidocain 또는 Mg-KCPS를 병용해야만 심근보호가 된다고 하였다.

실제로 Mg-procain cardioplegia는 Kirsch액이나 Brethrocracider액에서 성공적으로 사용되고 있으며, 세포막안정, 세포막 ATP-ase 억제로 심정지간에 대사요구를 低下시킨다<sup>40,45,46)</sup>.

Glucose-Insulin-Potassium CPS (GIK)는 이 세가지를 병용하는 것으로서 虛血心 또는 無酸素상태에서 心筋보호효과가 크다는 보고가 많다<sup>76~84)</sup>. 이 GIK는 potassium의 양이 많고 적고에 따라서 心停止 효과와 심근보호효과를 기대할 수 있으며 10 mEq/L의 小量의 potassium을 5% Dextrose/.000 ml와 10 unit의 Insulin과 混合사용시는 손상된 심근세포에  $K^+$ 의 再유입을 도와서 심기능 회복에 도움을 주며<sup>173)</sup> 다량의  $K^+$  40 mEq/L을 출 때는 心停止효과와 심근보호효과를 함께 볼 수 있어서 많이 사용되고 있다<sup>85,86,87)</sup>.

이때의 Insulin의 작용은 많은 대사효과중에서도 세포의 glucose 섭취와 대사를 자극시키는 것인데, 어떤 사람은 Insuline은 심정지중에 glucose의 나쁜 效果를 더 惡化시킨다고도 하며 그러나 maunital로 오는 손상은 경감시키는 것이 아닌가 하는 실험결과도 있다.

Insulin은 glucose없이 단독사용하면 심근 보호효과가 더 크다고도 하며 세포막기능, lipolysis, 蛋白質成分分解에 효과적이라고 한다<sup>64)</sup>.

#### ⊖ Blood-Potassium Cardioplegia

1978년 Laks<sup>24)</sup>, 1979년 Standeven<sup>25)</sup>, Cunningham<sup>26)</sup> 등은 冷血  $K^+$ -CPS가 chemical CPS보다 우수한 심근보호를 한다고 발표한 이래로 많은 호응을 받고 입상에 널리 쓰여지고 있다.

즉 冷血液(16°C)에 25 mEq/L의  $K^+$ 와 0.3 M THAM와 CPD 20ml를 추가한 것이며<sup>4)</sup> 이것의 利點은 정상血液을 사용함으로 정상 Osmotic, Oncotic pressure을 유지함으로 albumin, Mannitol, Dextrose,



主要CPS成分의 Gm, mM, mEq, mOsm

	Gm	mMole	mEq	mOsm
Glucose(C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> )	0.18	1	1	1
NaCl(23+35.5)	0.0585	1	1	2
KCl(39+35.5)	0.0745	1	1	2
CaCl <sub>2</sub> (40+71)	0.111	1	2	3
MgCl <sub>2</sub> (24+71)	0.095	1	2	3
NaHCO <sub>3</sub> (23+1+12+48)	0.084	1	1	2
Mannitol	0.182	1	1	1
Sorbitol	0.182	1	1	1
Procain HCl	0.272	1	1	1
Lidocain	0.234	1	1	1

Magnesium, Calcium 등을 추가할 필요가 없고 血液 자체가 갖는 酸素로 心筋의 好氣性 代謝를 간헐적으로나마 유지할 수 있으므로 substrate의 보충이 필요없다. 또 心筋은 간헐적인 好氣性 代謝로 90% 이상의 ATP가 유지될 수 있다. 또 K<sup>+</sup> 추가로 불필요한 electromechanical work의 발현으로 오는 心細胞를 억제하고 따라서 energy 소모가 억제되어 reperfusion damage를 피할 수 있다. 또하나 手術面에서 便한 것은 血液은 수술중에 oxygenator 측에서 용이하게 공급받을 수 있는 利點이다. 이상과 같이 Blood-K<sup>+</sup> CPS를 20분 간격으로 주입하면 높은 “에너지” 저장으로 효과적인 심근보호가 가능하다<sup>26)</sup>.

Cold blood K<sup>+</sup> CPS는 응혈을 초래할 수 있으므로 Cold agglutinin test를 해서 16°C에서도 Cold agglutinin 양성이면 더 높은 온도를 사용해야 한다<sup>4)</sup>.

chemical CPS와 Blood K<sup>+</sup>-cPs를 비교해서 심기능 보호효과를 보면 K<sup>+</sup> CPS(4°C, mannitol 25 gm/L, Potassium 26 mEq/L)와 Blood K<sup>+</sup> CPS에서 虛血心의 심근보호에 큰 차이가 없었으나 Mg-K-CPS군(4°C Mg<sup>++</sup> 30 mEq/L, K<sup>+</sup> 19.6 mEq/L)은 심한 심근기능저하를 보였다고 하며 그러나 Blood K<sup>+</sup> CPS군에서 術後 자동적인 除心細胞이 많고 Nitroprusside의 사용량이 많았으며 AV傳導中絶을 많이 보았다고 하며 이 연구자인 Behrendt는 Blood K<sup>+</sup> BPS가 chemical CPS보다 기본적으로 우수하다고는 믿지 않는다고 강조하였다<sup>168)</sup>. Roberts<sup>171)</sup>는 비교적 左心室 기능이 양호한 환자에서 兩者 모두 cardiac index가 術後 두시간에는 떨어지나 24시간 이후에는 비등하게 수술전 수준으로 돌아온다고 하고 그러나 左心室 기능이 불량한 환자(ejection fraction < 35%)와 대동맥 차단이 90분 이상 간 환자에서는 Blood K<sup>+</sup> CPS가 더 좋은 효과를 보았다고 한다<sup>171)</sup>.

Blood K<sup>+</sup> CPS는 ionized calcium이 chelating agent(citrate)로 0.3mM/L 이하로 되도록 조절되어야 하며 PH는 alkali로 7.8 이상으로 조절해서 低溫法으로 인한 PH의 변화를 막아야 한다고 하였다<sup>139, 140, 170)</sup>.

Blood K CPS에서 ATP의 보전은 心筋이 잘 보호된 군은 대동맥 차단말기에 대조군이나 관류후보다 상승하는데 비하여 심근보호가 불량한 군에서는 대동맥 차단말기에 이며 ATP치가 대조군보다 떨어지고 재관류 30분후에는 대조군의 ATP 저장기조선의 50% 이상이 감소한다고 하고 심박출감소는 양호한 군에서 17명중 1명, 불량한 군에서 7명중 3명에서 볼 수 있었다<sup>26)</sup>.

2) 低體溫法 :

개심술에 있어서 대동맥 차단시의 심근보호의 중요요건으로 CPS와 心筋低溫法의 어느 것이 우선하는가에 대해서는 논의가 많다.

O'Neil<sup>47)</sup>에 의하면 이완성 심정지때의 심장의 “에너지” 요구는 아주 낮으며 이것은 결정적으로 심근 온도에 의한다고 하고 심장이식 연구에서 보면 心灌流없이도 심장의 저온저장 24시간후에 심장은 기능을 회복하고 혈액순환을 유지할 수 있었다.

Barner<sup>136)</sup> 등은 동물실험에서 氷塊로 中等度(29°C)와 高度低溫(5°C) 하에서 각각 30분과 60분간의 대동맥 차단으로 오는 심기능과 전자현미경소견을 비교 검토하고 심장의 ultrastructural change는 온도보다도 시간에 좌우되는 것이며 즉 29°C 60분에서는 29°C 30분에서보다 손상이 현저했으나 29°C 30분에서는 비교적 mitochondria의 보존을 볼 수 있었고 30분 5°C의 소견은 60분 5°C 보다 심기능이나 수축력이 보존되었다고 하였다.

이상과 같이 심근저온은 심장대사능을 감소시켜서 대동맥 차단시간 연장에 도움을 주지만 이것은 CPS와의 겸용으로 더 큰 효과를 기대할 수 있다<sup>12)</sup>.

CPS없는 저온법만의 失敗는 실험적으로 좌심실온도 14°~16°C의 극소적 저온 허혈 심정지는 좌심실온도 26°C의 single dose CPS보다 더 위험하고<sup>48)</sup> CPS없이 20°C 血液을 간헐적으로 투여하면서 두시간 대동맥 차단하는 것은 심한 심근손상이 오지만 CPS 추가한 20°C 血液을 multidose infusion한 것은 두시간 완전한 심근보호를 볼 수 있었다<sup>49)</sup>.

그러나 心低溫은 20°C 이하(10°C 이상) 유지하고 CPS를 병용하는 利點은 1回 투여로도 심정지효과가 길게 계속하고<sup>12)</sup> 적은 K<sup>+</sup> 양으로 심정지를 초래할 수 있으며<sup>12)</sup> 온도에 따르는 “에너지” 요구가 감소되며 즉 37°C에서는 1.0 cc/100 gm/分の 酸素가 요구되고 22°C의 停止心은 0.31 cc/100 gm/分, 15°C에서는 0.27

cc/100 gm/分, 5°C에서는 0.13 cc/100 gm/分の 산소가 요구될 뿐이라고 하였다<sup>12,16</sup>).

그러나 10°C 이하의 profound hypothermia는 도리어 glycolysis를 손상하고 嫌氣性 “에너지” 생산과 이용을 방해하며<sup>50,51</sup>) 또 心停止간에 있어서 심한 低溫으로 인한 心筋硬直 또는 Ca<sup>++</sup> pump의 감소로 인한 심근 벽강장의 상승등으로 “에너지” 요구를 증가시킨다고 한다. 또 profound Hypothermia는 赤血球의 停滯를 가져와서 다음 灌流에서 세소한 심근말초혈관의 灌流를 방해한다<sup>12</sup>). 실제로 계속적인 10°C 이하의 심근유지는 힘들며 이는 체외순환과 같은 온도인 noncoronary collateral flow로 벗겨 나가게 됨으로다.

심장 局所低溫法은 심冠狀동맥질환이 있어서 CPS만으로 불균등한 冷却이 올 때나 대동맥판막치환술에서 관상동맥灌流가 어려울 때에 心囊 또는 심실내에 注入해서 효과적이며 이는 CPS의 효과를 증강시켜준다<sup>12,52</sup>).

Tyer<sup>53</sup>)는 일반적으로 CPS를 4°C에 저장했다가 주입하면 심근온도는 10°C~15°C로 유지되며 心筋内外膜層間的 온도차는 2.5 ± 1°C라고 하였으나 저자는 細水塊와 4°C CPS로 心室中隔온도 15°C ± 3.0°C를 유지할 수 있었다<sup>135</sup>).

일반적으로 개심술에서 요구되는 심실중격온도는 20°C 이하가 이상적이라 하며<sup>54,55,56,57</sup>) Tyer는 10~15°C가 좋다고 하였다<sup>53</sup>).

Bretsdineider에 의하면<sup>58</sup>) 심근 ATP가 정상 70%로 떨어졌을 때(이를 t-ATP라 함) “practical survival time”의 한계에 도달했다고 하고 정상 체온에서는 심정지가 온지 10분만에 t-ATP에 도달한다고 하며 실험적으로 15°C에서는 “practical survival time”은 45분이라고 하였다.

Follette<sup>49</sup>)는 低溫만으론 안되고 K<sup>+</sup>-CPS겸용하고 세로막안정, multidose cardioplegia, PH조절, oxygenated blood 등으로 두시간까지 심정지가 가능하였다고 하고 Bleese<sup>40</sup>)는 임상적으로 15°C~20°C의 저온심정지에서(1차는 Kirsch water와 2차로 cardioplegic coronary perfusate 사용) practical survival time 120분면 t-ATP에 도달한다고 하였다.

그러나 局所冷却하고 冷却된 CPS를 겸용해도 20분~30분마다 心細動이 나타나는 것은 noncoronary collateral flow로 심장온도가 상승하기 때문이며 따라서 간헐적인 CPS 주입이 필요하다<sup>12</sup>).

또 심장은 경도냉각되었을 때는 전체적인 심근대사와 산소소비는 감소하지만 좌심실의 심근대사와 산소소비는 오히려 증가하며<sup>16,59</sup>) 28°C의 중등도 냉각에서는 좌심실의 compliance가 감소하고 산소소비는 최고에 달

하고<sup>60</sup>) 22°C~25°C 이하가 되어야 compliance와 c contractility가 감소해서 좌심실의 심근보호가 이루어진다<sup>61</sup>). 즉 심근온도는 22°C~25°C 이하로 유지할 것이 필요하다는 것이다.

Buckberg<sup>72</sup>)는 MVO<sub>2</sub>와 低溫法の의 관계를 beating fibrillating, arrest heart에서 보고 이 3자에서 MVO<sub>2</sub>는 온도저하에 따라 점차로 감소해서 beating heart에서는 22°C에서 正常體溫에서의 49%까지 감소하고 좌심실 MVO<sub>2</sub>/beat(좌심실 O<sub>2</sub> 소모량)는 22°C로 내려가면서 더 증가하는 것을 보고 이는 저온이 심근의 수축력을 증가시키기 때문이라 하고 fibrillating heart에서는 정상체온에서 beating, arrest heart보다 높은 MVO<sub>2</sub>였으나 점차로 떨어져서 22°C에서는 beating heart MVO<sub>2</sub>보다 낮은 수치를 보였다. 또 arrest heart는 MVO<sub>2</sub>가 37°C에서 1.10 ± 0.41이고 22°C에서는 0.31 ± 0.12(약 70% 감소)였다. 또 심박동수의 상승은 MVO<sub>2</sub>를 조장시키며 저온이 될 수록 박동수가 감소함으로 MVO<sub>2</sub>도 감소한다. 또 Peak LVSP(좌심수축기압: contractile force)는 심실용량이 증가하고 온도가 떨어질수록 증가하며 즉 37°C에서 22°C로 내려가면서 점차 높아진다. LV distensibility는 beating heart에서 저온범으로 감소하나 fibrillating heart에서는 상승하고 LV wall tension은 동일조건하에서 beating보다 fibrillating heart에서 높고 많은 MVO<sub>2</sub>를 소요한다. 이런 이유로 해서 전체적인 MVO<sub>2</sub>/분은 떨어지면서 MVO<sub>2</sub>/beat는 22°C로 내려가면서 더 증가하는 것이다. 따라서 MVO<sub>2</sub>의 감소는 rate의 감소, compliance의 저하, wall tension의 감소, 心內壓의 감소등이 이루어져야만 fibrillation의 과정을 경과하지 않은 신속한 심정지가 가능한 것이다.

그래서 negative inotropic drug인 procain과 β-adrenergic blocker을 preischemic period에 투여하고 저온법을 함께 하면 저온법 단독보다 심 수축력이 감소하고 MVO<sub>2</sub>의 감소로 심근보호를 하기도 하며<sup>72</sup>) 고농도 K<sup>+</sup> 값은 modified Young 氏液(K<sup>+</sup> 74 mEq/L, Mg<sup>++</sup> 200 mEq/L)로서 신속한 심정지를 일으킨후에 냉각된 CPS 추가로 심근보호가 완전히 될 수 있다<sup>3,167</sup>).

3) “에너지” 需要·供給과 prearrest factor 정지된 虛血心도 세포의 대사과정을 유지하기 위하여는 어떤 “에너지”를 만들어야 하며 “에너지” 수요·공급의 관점에서 substrate 공급의 타당성 여부가 논의된다.

이런 것은 수술대위에서 심장이 섰다 갔다 하고 저혈압상태와 높은 혈압상태가 자꾸 반복되는 경우에 虛血, 嫌氣性 糖分解, “에너지” 저장의 장애등이 와서 subst-

rate의 보충 내지는 공급이 필요하다<sup>12)</sup>.

그러나 substrate 보충이 필요치 않다고 주장하는 사람도 있어서 관류액에 glucose를 추가하든지 glucose 섭취를 조절시킬 목적으로 Insulin을 함께 투여하면 虛血後 心기능회복이 장애된다고 한다<sup>47,63,64)</sup>. 그러나 이 사람들의 보고는 isolated heart model로 실험한 것이며 임상적으로 보는 noncoronary collateral flow에 의한 washout가 없기 때문이라는 것이 명백해지는 것 같다.

그러나 substrate를 투여하였을 때에 문제가 없는 것은 아니며 substrate투여로 糖分解 "에너지" 생성이 자극되어 乳酸의 축적이 오게 되며 심근세포의 酸症이 와서 심기능의 감퇴가 올 수 있다고 되어 있다. 그러나 이 문제는 isolated heart model에서는 glucose추가로 올 수 있으나 임상적으로 noncoronary collateral flow가 있고 간헐적인 buffered CPS의 주입으로 이런 acid metabolites는 배설되고 마는 것이다<sup>12,65)</sup>. 이런 substrate 추가문제는 oxygenated CP S나 blood K<sup>+</sup> cardioplegia에서는 덜 중요하며 이 이유는 嫌氣性 "에너지" 저장에 손상이 되지 않기 때문이다<sup>12)</sup>.

Hewitt<sup>65)</sup>도 vivo heart의 실험에서 이런 washout을 하고 glucose와 Insulin이 심보호효과를 심히 양양시키는 것을 보고 substrate를 미리 식사로 먹임으로서 glycogen저장을 증강시킬 것과 대동맥 차단시간에 glucose를 注入할 것을 권장하였다. Austen<sup>66)</sup>도 대동맥 차단시간에 glucose를 loading시킬 것을 주장하였다. 이런 주장들은 심정지를 일으키는데 있어서 심정지후의 심근보호의 효과를 증대시키고 심기능을 최대한으로 회복시키는 prearrest factor로서 크게 평가받고 있으며 심정지 전시기에 "에너지" 수요·공급의 균형을 고려해야 한다는 논점에 이르렀다.

Braunwald<sup>71)</sup>는 心筋 "에너지" 이용은 MVO<sub>2</sub> (심근 O<sub>2</sub> 소비)와 평행한다고 하고 이에 관여하는 중요한 요소로서 기초대사(정상 박동하는 심장의 MVO<sub>2</sub>의 20%) 심장내 수축압력, 심근벽균장, 심작업량, 심수축력, 심박동수 등이라고 하고 그러나 심장내 수축압력과 심근벽균장은 CPS를 하면 정상심장 MVO<sub>2</sub>의 25%만 사용하게 되고 심작업량은 좌심실 vent로서 정상심장의 50% MVO<sub>2</sub>라 하며 고로 MVO<sub>2</sub>를 결정짓는 것은 기초대사와 심수축력, 심박동수라고 하였다.

정상 好氣性 조건하에서는 high energy P bond생성에는 주로 유리지방산을 위해서 lactate, acetate, acetoacetate, glucose, pyruvate, amino acid 등이 동맥혈중농도에 따라서 이용되지만 嫌氣性 조건에서는 glucose가 유일한 substrate이며 이것이 ATP 생성

하는 능력은 好氣性 조건하에서의 능력의 5.5% 밖에 안된다고 하였다<sup>67)</sup>. 뿐만 아니라 嫌氣性 조건하에서도 어떤 다소간의 electromechanical activity 때문에 ATP 이용이 ATP 생산을 급속히 능가해버림으로 high energy P bond의 감소가 오고 또 pooling된 CP가 모두 소모될 때까지 ATP의 재합성이 계속 됨으로 CP level이 떨어지고 따라서 세포내 ATP도 糖分解 속도에 따라서 계속적으로 떨어지게 된다. ATP의 critical level은 Bretschneider<sup>17)</sup>에 의하면 4mM/gm wet tissue라 하며 이 이하로 가면 심근의 虛血인내한계를 초과하게 된다고 하였다. 또 4mM/gm wet tissue 이하로 떨어지면 再灌流에서 심근기능장애와 조직학적 구조의 변화가 온다고 한다<sup>68)</sup>.

Sheuer<sup>69)</sup>는 嫌氣性 조건하에서는 糖分解의 증강으로 세포내 glycogen이 급속히 소모됨으로 미리 glycogen store를 도모하면 일시적이나 嫌氣性 ATP생산을 개선시킬 수 있다고 보고하였다.

최근에 Butchart<sup>62)</sup>는 Myocardial ischemia 전에 glycogen과 high energy P bond의 소비를 억제하고 또 적절히 저장하는 것이 필요하며 Chandler<sup>70)</sup>가 말한 대로 심수축력의 증가는 high energy P의 소모를 증강시킨다는 것을 실험적으로 증명하였다. 즉 대동맥 차단직전에 isoproterenol을 주입해서 심수축력을 증강시킨 후 대동맥 차단하고 CPS로 급속한 심정지를 시도하니 MVO<sub>2</sub>가 90% 이상이고 LVSW(좌심실 박출작업량)와 LV dp/dt(first derivatives of LV systolic pressure pulse)의 100% 상실을 보이는 심한 심기능 저하를 보고하였다<sup>62)</sup>.

그러나 정상 심수축을 유지케 한(즉 preischemic LV dp/dt가 높지 않게 한) 실험군에서는 대동맥 차단하고 CPS투여로 즉시 심정지시키고 동맥 glucose level을 정상 또는 그 이상으로 유지했을 때는 불과 20%의 기능상실이 있을 뿐이었다고 하였다. 또 anoxic arrest군에서 수축력이 비록 정상이라도 glucose level이 낮든가 또는 동시에 긴 arrest time이 병합됐을 때는 심기능의 저하가 현저하였다. 또 hypoglycemia 자체가 Cathetholamine 분비를 증가시켜서 심수축력을 증강시키는 것이 아닌가 한다<sup>62)</sup>.

Butchart<sup>62)</sup>는 "에너지"공급에 관한 연구에서 동맥혈중 glucose농도의 중요성을 동물실험에서 관찰하고 虛血心을 만들기 전에 120 mg/100 ml 이상으로 유지하는 것이 심정지후 심기능에 탁월한 효과가 있다고 하고 ischemia전에 미리 glucose투여하에 high energy P store가 필요하다고 하였으며 이점 Sheuer<sup>69)</sup> Hewitt<sup>65)</sup>등도 각각 catecholamin-depleted rat에서 glycogen을 줌으로서 또 개에서 全脂食으로 사육

하고 좌심 of postischemic function 이 우수함을 보았다.

20% glucose 와 oxygenated blood 를 각각 1:2 의 비율로 섞어서 200 ml 을 개의 대동맥 기시부에 주입하고 또 증전액에 glucose 를 2,000~3,000 mg/100 ml 를 혼합주입하고 훌륭한 좌심 of postischemic function 을 보았다<sup>66)</sup>.

그외에도 glucose 의 효과는 isolated perfused rat heart 에서 high ATP 보전을 본 보고가 있으며<sup>74)</sup> 또 isolated rabbit papillary muscle 에서 心筋蛋白質合成과정의 손상이 지연된다는 보고가 있다<sup>75)</sup>.

결국 虛血性 心停止간 에 심근보호의 요점은 preischemic stage 에 glycogen 을 공급함으로써 충분한 양을 미리 저장시켜 놓는 것이며  $MVO_2$  을 조장하는 것은 preischemic period 의 과도한 심수축이므로 이를 억제하고 “에너지” 소모를 방지할 것이며 低體溫法 은 전체적  $MVO_2$  는 감소시키지만 수축력을 저하시키지 못하므로  $\beta$ -blockade 로서 preischemic  $MVO_2$  를 감소시킬 것이며 CPS 로 신속한 심정지를 가져와야 한다고 주장하고 심기능의 보존상태를 판별하기 위해서

Metabolic supply/demand index :

$$\left( \frac{\text{arterial [Glucose]}}{LV dp/dt_{LA} (\text{mmHg/sec}) \times \text{arrest time (min)}} \right)$$

을 발표하고 이 index 가 4.5 이상이면 우수한 심기능 보존을 의미하고 1.5 이하면 불량한 심기능임을 알 수 있다고 하였다<sup>62)</sup>.

여기서 Mannitol 에 대해서 살펴보면 이것은 glucose 가 metabolizable suger 인 반면에 mannitol 은 nonmetabolizable suger 이며 고로 glucose 의 약영향은 Osmotic factor 와 metabolic factor 가 있으나 mannitol 은 Osmotic factor 가 주이며 多量 glucose (50 mM) 의 사용은 심기능회복에 장애를 주고, mannitol 로 少量보다 多量의 50 mM 을 주면 심기능회복장애가 심하고 이런 회복장애는 glucose 사용군에 mannitol 사용군보다 더 심한데 glucose 의 metabolic factor 가 더하기 때문이며 즉 glycolytic activity 을 상승시키고 嫌氣性 ATP 생산의 증강이 와서 결과적으로 ATP 소모가 증가하고 cytoplasm 안의 proton 의 수적 증가가 와서 acidosis 가 오고 lactate 같은 유독대사산물로 세포손상과 세포의 대사 기능까지 손상이 오게 된다<sup>64)</sup>. 그러나 이 보고는 noncoronary collateral flow 에 의한 washout 가 고려되지 않고 있다.

glucose 나 mannitol 의 Osmotic factor 는 Osmolality 를 좌우한다. 정상인의 체액의 Osmolality 는

310 mOsm 이고 일반적으로 사용되는 CPS 는 280 ~ 340 mOsm/L 이나 Kirsch water 463 mOsm/L, Texas Heart Institute 는 510 mOsm 의 고장액을 사용하고 있다. 또 Gay 는 412 mOsm/L 의 CPS 를 사용한다<sup>3)</sup>. Osmolality 가 높으면 Osmotic shock 로 세포내 수분감소로 조직손상이 온다고 하지만<sup>64)</sup> hyperosmotic mannitol 의 효과는 嫌氣性 심정지에서 오는 심근세포의 부종과 심근손상을 극소화시키자는 것이며 부종이 빠져서 心내막하층까지도 끌고루 심관상 혈류가 갈 수 있도록 개선함으로써 심기능회복을 기하는데 있다<sup>88,89,90)</sup>.

그래서 Bretschneider<sup>17)</sup> 는 mannitol 을 쓰고, Kirsch<sup>46)</sup> 는 nonmetabolizable carbohydrate 인 Sorbitol 을 CPS 에 함유시키고 있다.

#### 4) 그외의 문제들

CPS 는 적절한 PH 를 갖는 것이 중요하다. 어떠한 온도에서나 심근대사를 유지할 수 있고 虛血로 오는 酸症 과 대항할 수 있는 적절한 PH 를 갖는 CPS 라야만 한다.

虛血心 은 계속적인 嫌氣性 糖分解代謝로 “에너지” 를 만들어야 하며 이런 糖分解과정은 세포의 酸症, 乳酸 축척 등을 초래하며 따라서 CPS 의 적절한 PH 조절이 필요하다.

Rahn<sup>138)</sup> 은 脊椎動物의 血液 PH 는 37°C 에서 7.35 ~ 7.45 이며 이는 온도에 따라서 달라지고 20°C 에서는 PH 7.8 로 상승한다<sup>139)</sup>. McConnell<sup>140)</sup> 은 28°C 에서 심근대사를 위한 적정 PH 는 7.7 이고 고로 CPS 를 28°C 이하로 냉각시킬 때는 PH 가 더 높아야 한다고 하였다. Rosenthal<sup>141)</sup> 은 모든 생리적 용액의 PH 는 온도 1°C 저하에 따라 PH 가 0.00134 unit 씩 상승한다고 하고 다시 말하면 37°C 에서 PH 7.4 는 17°C 에서는 PH 7.67 이 된다는 것이다. 이것도 17°C 에서 적절한 酸素기능을 위한 PH 8.0 ~ 8.1 보다는 낮은 수치이다. 이상과 같은 이론에서 오늘날의 開心術에서는 전신 또는 국소냉각을 함으로 cold CPS 의 PH 는 7.6 ~ 7.8 의 높은 수치로 투여된다.

다음은 CPS 의 Osmolality 가 문제된다. 개심술에서 유도된 虛血心 은 虛血로 오는 심근손상으로 인한 심근浮腫을 야기하는 것이 보통이다. 그러나 이 심근부종은 CPS 의 주입양이나 양보다 CPS 의 성분만 적절히 조절되면 피할 수 있고 따라서 CPS 는 충분한 Oncotic pressure 와 Osmotic pressure 을 가져야 한다. 이런 Osmolality 조절은 mannitol 로 370 mOsm 까지 상승시킬 수 있으며 protein 등은 꼭 필요한 것은 아니다 (虛血이 10 분 이내일 때)<sup>142)</sup>.

일반적으로 CPS 의 Osmolality 는 高張液이 바람직

하지만 400 mOsm을 초과치 않을 것이다<sup>124,143</sup>). 370 mOsm의 CPS는 약 2%의 심근脫水를 가져올 뿐 심근손상은 없다고 한다<sup>122</sup>).

Steroid는 세포막안정을 가져온다고 하지만 그 작용기전은 불분명하다<sup>2,40</sup>). Steroid는 혈관확장을 가져와서 虛血후의 심내막하층의 혈류를 증대시키나<sup>145</sup>) 虛血후 심부종이나 손상된 compliance 또는 high energy P store의 회복에는 좋은 효과가 없었다<sup>144</sup>). Buckberg<sup>12</sup>)는 적절한 CPS만 주면 따로 세포막 안정을 위한 약제의 투여는 필요없다고 한다.

Coenzyme Q<sub>10</sub>의 虛血심근에 미치는 심근보호효과는 1957년 Crane이 처음 소(牛)의 심근 mitochondria에서 추출한 황색 결정상의 lypolytic substance이며 isoprenoid chain의 數(n)에 따라서 CoQ<sub>n</sub>로 표시되고 사람에서는 n=10로 CoQ<sub>10</sub>의 형태로 존재한다.

생체내에서는 심장, 간장세포의 mitochondria에 많이 함유되고 phospholiration에 함께 관여해서 ATP 생성보존에 불가결한 물질이다. 이는 虛血心筋에서 high energy P bond의 보존에 효과적인 뿐 아니라 체내에 축적되는 乳酸증가를 억제하는 효과가 있다<sup>98,99, 100,146</sup>).

근자에 Lazar<sup>137</sup>)는 虛血상태에서 상실되는 Krebs cycle 중간물의 생성에 관여하는 amino 酸을 再灌流시에 투여하면 reperfusion damage을 可逆시킬 수 있다고 하고 즉 동물실험에서 虛血심 상태후에 Prolonged bypass cardioplegia, Cardioplegia와 L-glutamate의 세가지의 방법이 reperfusion damage회복에 미치는 효과를 비교 검토한 바 L-glutamate(monosodium salt of glutamic acid)를 secondary Blood CPS에 추가한 方法이 가장 효과적으로 reperfusion damage을 개선시키는 성적을 보았고 즉 심근세포의 산소섭취가 기초요구량의 125%나 증강(2.25 cc/100 gm/min)하고 ATP회복이 75% 증진하고 LV subendocardial blood flow가 85% 증강하며 심수축력(+ dp/dt)는 83%, relaxation - dp/dt는 183%, 높은 stroke work(1.20 gm-m/kg)을 보았다고 하였다. 이런 것은 Rau<sup>147</sup>)도 arginine, glutamate, ornithine, aspartate 등의 L-isomer을 anoxic perfusion 간에 추가하여 reoxygenation의 거의 완전한 회복을 보았다. 이차에도 L-glutamate와 L-aspartate가 虛血심손상에 유효하다.

Barner(137의 discussion에서 引用)는 glutamate는 aspartate로 amino化되고 이것은 inosine와 화합해서 intermediate adenylosuccinate를 형성한다하고 이 adenylosuccinate는 AMP로 convert되는

ATP 합성과정으로 연결됨으로 Kirsch가 CPS에 aspartate를 사용하는 것은 glutamate보다 進一步한 것이라고 주장하고 있다.

또 Bretschneider와 Berne(137의 discussion, Barner에서 引用)은 dipyridamole(persantin)이 세포막을 넘어가는 adenosine의 이동을 block시켜서 虛血心筋에서 adenosine pool을 보존시킨다고 한다.

개심술에 있어서 좌심실 심첨부에서 삽입하는 ventricular vent(apical vent)가 꼭 필요한 것인가에 대한 논의가 있다. apical vent의 목적은 좌심실내압과 용량負荷의 경감에 있으며 이로서 심근벽의 균장을 경감시키고 diastolic relaxation을 유지하고 따라서 심기능 유지 내지는 회복에 도움이 되며 그외에 수술야에 계속적인 collateral flow에 의한(특히 선천적 青色症 기형) 혈액저류를 제거하여 無血野 수술을 가능케 하는 이점이 있다. 일방 불리한 점은 apical vent 삽입부의 심근손상과 그부의 dyskinesia<sup>154,155,156</sup>) 때로는 이 vent로 공기가 들어가서 air emboli를 초래할 수 있고 삽입부의 슬후출혈, 심내막손상<sup>157</sup>) 부정맥의 발생등을 들을 수 있다. anoxic arrest후의 심기능 곡선을 보고 apical vent를 안한 경우의 심기능 회복율이 67% 뿐이라고 하였으나<sup>158</sup>) CPS에 의한 심정지법이 개선되고 체외순환이 용이하고 안전하게 이루어지고 있는 작금에는 apical vent의 不要論이 있다.

1975년경부터 Okies<sup>159</sup>), Zwart<sup>160</sup>), Najafi<sup>161</sup>), Aron<sup>162</sup>), Sabrno<sup>163</sup>) 등에 의해서 apical vent 不要論이 주장되고 있으며 濱田<sup>164</sup>) 등은 이것을 실험적으로 증명하고 multidose cold blood CPS로서 술전에 비해서 술후 cardiac index가 96%, Max dp/dt가 101%, 심박출량이 140%의 좋은 심기능의 회복을 보고하고 임상에서 55례에서(술후 일주일내 사망 4예) 좋은 성적을 보고<sup>165</sup>) 하였다. 그러나 apical vent의 불요는 대개 左心負荷를 가져오는 心疾患 즉 대동맥판막 질환수술, 승모판막수술, 관상동맥 bypass 수술등에서의 의의가 있었다. Heimbeck<sup>166</sup>) 등은 肺동맥 vent로서 우심실부하를 경감시킴으로서 좌심실의 부하경감을 들을 수 있다고 하고 apical vent는 필요없다고 하였고 주동<sup>165</sup>)은 가능한 空정맥을 snare하지 않고 脫血이 충분히 되도록 굵고 구멍이 많은 cannula를 사용하고 때로는 single two stage cannular를 사용하며 체외순환중 마취 bag을 완전히 공허하게 하고 수술중 心尖部擧上을 피할 것 등을 권하였다.

저자의 경험으로 좌심 개심술에서는 左心房 또는 肺정맥을 통한 Nelaton catheter나 needle vent로서 충분한 좌심부하경감이 가능하였고 때로 15 gauge의 needle로 心尖部를 천자하여 남아있을 가능성이 있는

공기제거를 시도하여서 슬후 심기능 회복에 만족할만한 경험을 하고 있다. 그러나 collateral flow가 많은 선천성 청색증질환(예로 TOF) 등에서는 역시 apical vent의 사용으로 無血野를 얻을 수 있고 심부하 경감에도 도움이 된다고 생각하고 선천적 심질환 또는 우심개심술에서는 apical vent를 사용하고 있다(미발표).

#### 5) CPS의 투여방법

수술후 심기능의 회복을 위해서 대동맥차단시간·회수 CPS·투여회수·방법등은 많은 연구가 이루어져 왔다.

보편적으로 사용되는 방법은 간헐적인 대동맥 차단과 그때마다 multidose CPS infusion을 하는 방법으로써 20분간 대동맥차단을 하고 5분간 풀고 관상혈관관류를 시키고 다시 대동맥차단을 하고 CPS 주입을 반복하는 것이며 이때의 대동맥 기시부의 주입압력은 100~120 mmHg를 유지하고 주입량은 心冠狀血管의 血液이 췌겨나가서 맑아지고 心筋이 균등이 冷却되서 완전한 심정지가 올때까지 주입하며<sup>32, 174)</sup> 그 양은 환자의 體重 또는 體表面積에 따라 다르나 5~10 ml/kg로 주입한다<sup>174)</sup>. 그러나 대동맥판막질환에서와 같이 대동맥 기시부를 열었을 때는 직접 心冠狀동맥 灌流를 하게 되며 aortic root cannula를 통해서 70~80 mmHg의 perfusion pressure를 유지시킨다<sup>24)</sup>. 그러나 30mmHg의 낮은 주입압력을 요구하면서 높은 주입압력으로 오는 심관상혈관상(床)의 손상을 우려하는 사람도 있다<sup>32)</sup>. 또 50 ± 5 mmHg를 주장하는 사람도 있으나<sup>101)</sup> 그러나 Follette 등은 CPS의 관류압을 무시하고 이들은 80 mmHg의 주입압으로도 CPS가 充分한 Oncotic constituent와 Osmolality만 가지고 있으면 단 것은 문제삼을 것이 없다고 하고 肥大하지 않은 심장에서는 CPS는 250 ml/分の 속도로 500 ml를 투여하고 肥大한 심장에서는 300 ml/分으로 750 ml를 투여하며 이후는 매 20분마다 250~350 ml를 대동맥 기시부에 투여한다<sup>4)</sup>. 또 Kirsch solution은 100~150 ml만 주입하면 심정지가 초래되서 이어서 cold CPS로 심근보호를 기대한다<sup>40)</sup>. 또 Kirsch solution의 대동맥 주입압은 50~70 mmHg, 관상동맥 주입압은 20~30 mmHg를 초과치 않도록 요구한다<sup>40)</sup>. 그러나 근자에는 CPS delivery system을 roller pump를 통해서 주입하면서 주입압에 크게 관계치 않고 分當 100ml 정도를 대동맥 기시부에 주입한다<sup>4)</sup>.

상기한 간헐적 대동맥차단은 45분간 이상의 계속적 차단의 위험성이나<sup>150)</sup> 또 profound hypothermic cardioplegia에서는 120분까지도 차단이 가능하지만 좌심실비대나<sup>116)</sup> 心冠狀동맥근위부에 질환이 있을 때는<sup>151)</sup> CPS가 병변부에 도달치 못함으로 safe interval에 제한이 오므로 간헐적인 대동맥차단과 반복되는

再灌流를 함으로서 심근의 high energy store가 회복되고 虛血로 오는 대사종말물질의 배설이 되는 것으로 생각되었다<sup>26, 122)</sup>. 또 재관류를 일반적으로 하는 5분보다 더 연장시킬 것을 주장하는 사람도 있다<sup>15)</sup>.

반면에 Brown<sup>152)</sup>은 더 자주 재관류를 했을 때 즉 10분 차단하고 3분간 재관류를 해서 도리어 심근 수축력이 저하되고 diastolic compliance가 상실되고 심근부종이 증가하는 것을 보았으며 Pappis<sup>103)</sup>등은 虛血 60분간에 계속 냉각CPS 준 것과 20분마다 간헐적인 대동맥차단과 냉각CPS 준 것을 비교검토하고 후자보다 전자에서 좌심실의 기능과 diastolic compliance가 우수한 것을 보고하였으며 Koster<sup>104)</sup>, Adappa<sup>105)</sup> 등도 각각 심근효소, ECG상에서 본 심근 硬塞의 슬후 발생빈도, Cardiotoxic agent의 사용빈도, 수술후 사망율등을 비교하고 계속적인 대동맥차단과 냉각CPS로서 더 적은 심근손상이 온다고 보고하였다. 1980년 Roberts 등<sup>106)</sup>은 실험적으로 계속적 대동맥 차단이 간헐적 차단보다 심근부종의 발생이 적고 diastolic compliance(Max dp/dt, peak systolic pr. contraction velocity) 또 전자현미경으로 본 mitochondria의 보존상 등이 더 양호하다고 보고하였다. 이것은 90분 대동맥차단과 4°C K<sup>+</sup> CPS(K<sup>+</sup> 40 mEq/L)을 매 20분마다 줌으로써 저온법과 이완성 심정지를 유지한 것이며 이것이 간헐적 대동맥차단과 15분마다 풀고 5분간 再灌流하는 것보다 우수하다는 것이다.

이상은 대동맥차단 근위부에서 CPS를 perfusion하는 것이나 1956년 Lillehei<sup>107)</sup>, 1957년 Gott 등<sup>108)</sup>은 逆行性 冠灌流를 보고하고 전기한 順行性 冠灌流와 동일한 冠血流순환유지를 보고 그후 化學的 또는 血CPS로 유효한 임상적 실험적 보고가 뒤따랐다<sup>109, 110, 111, 112, 113)</sup>.

즉 우심방을 절개하고 관정맥동(Coronary sinus)에 No. 12의 Foley catheter를 삽입하고 심실중격온도 10°~15°를 유지하게 60~80 cmH<sub>2</sub>O의 落差로 15~40 ml/分으로 CPS를 주입하는 것이다. 이때 역행성으로 심冠상동맥구나 심실로 나오는 액은 배액시킨다. 즉 低壓 低流의 관류를 하며 4°C K<sup>+</sup> CPS의 역행성 주입으로 90분이상의 대동맥차단이 가능하고 심근손상도 방지된다.

이상에서 順行性 大動脈 기시부 주입법과 直接冠狀동맥관류법과 역행성 冠狀정맥동관류법에 언급하였다.

대동맥차단제거와 체온상승의 시기에 관하여는 대동맥차단제거전에 체온을 상승시키면 비록 electromechanical activity가 결핍된 상태에서도 noncoronary collateral flow로 따뜻한 피가 들어오는 것과 함께 심내막하층의 온도가 상승되서 기초대사요구가 증가할 위험이 크다고 하고 대동맥차단 제거전에 미리 체

온을 상승시키는 것은 위험하다는 주장을 하는 사람<sup>26)</sup>이 있는 반면에 ischemic period가 끝나기 15분 전부터 37°C로 全身加溫을 시작해서 대동맥차단을 제거와 동시에 따뜻한 피로 관류가 되도록 하는 사람도 있다<sup>62,174)</sup>.

직접 심관상관류에 주의할 것은 CPS 주입때에 心冠狀灌流 cannula의 크기, tip size, flow rate 등에 따라서 50~200 mmHg의 perfusion pressure change가 올 수 있다는 것이다<sup>26)</sup>. 또 CPS delivery system에서 주입 K<sup>+</sup> 농도가 10~90 mEq/L의 넓은 폭으로 들어갈 수 있으므로 이런 우연한 사고를 막을 수 있도록 일정한 혼합 delivery system이 중요하다<sup>26)</sup>.

또 환자를 냉각시에는 患者 체온보다 perfusate 의 온도가 14°C 이상 냉각되지 않아야 하며 再加溫 시에는 환자체온보다 perfusate가 15°C 이상 덥지 않아야 하며(Tyers<sup>174)</sup>는 12°C gradient 유지를 주장) perfusate 온도는 언제나 39°C 이하이어야 한다<sup>175)</sup>.

#### 心筋의 再灌流 損傷(reperfusion injuries)

1975년 Parker<sup>177)</sup>와 1977년 Buckberg<sup>102)</sup>는 대동맥차단을 除去하고 다시 血流를 灌流시키므로 오는 출혈성 subendocardial necrosis을 보고하고 이것을 reperfusion injury라고 하고 이것이 심하면 no-reflow phenomenon이 나타난다. 이것의 특징은 심근세포내에 Ca<sup>++</sup> 축적이 와서 stone heart가 오고 심근세포의 浮腫이 와서 심관상혈류, compliance, 심실기능등의 저하가 오고 충분한 혈류에도 불구하고 공급된 酸素를 이용하지 못하고 심근세포 손상이 온다는 것이다<sup>12,102,131)</sup>. 특히 심근세포의 부종은 심관상혈류의 저항을 높이며 특히 심내막하층에서 저항이 높아져서 reactive hypermia가 오는 것이 지연되고 따라서 산소공급이 장애되어서 손상된 심근의 補修가 저해된다<sup>102,177,178)</sup>.

이때에 대동맥차단을 풀고 體外순환을 끊은 다음 inotropic drug로서 심실기능의 회복을 유지하려면은 虛血로 온 심근손상이 더 加重된다<sup>148)</sup>. 반대로 일시적으로 vented total bypass을 연장하면서 적절히 산소를 공급하면 oxygen demand의 감소로 심박출력의 회복을 도모할 수 있다<sup>148,149)</sup>.

그러나 불행히도 이런 prolonged bypass만으로 심근손상의 회복이 완전할 수가 없을 때<sup>101)</sup>는 secondary cardioplegia 즉 대동맥차단을 풀기 직전에 잠시 동안 CPS을 다시 주입해서 虛血心을 정지시킴으로서 정지됐던 심장이 가지고 있는 소량의 산소를 再灌流의 시작으로 심박동을 가져오게 하기 위한 electromechanical work로 소비시키기 보다는 일단 손상된 심근보수에 사용할 수 있도록 하고 再灌流시키면 reperfusion

damage을 피할 수 있다고 하고<sup>101,131)</sup> 즉 vented heart에서 대동맥차단 除去직전에 28°C PH 7.8의 buffered CPS(or Blood CPS) 250 ml/分로 3분간 주입하고 곧 대동맥차단을 제거하면서 體溫을 상승시키면서 perfusion 시작하면 약 8~9분후에 심장의 electromechanical work가 돌아오며 prolonged bypass를 30분간 계속하면 완전한 심기능의 회복을 볼 수 있다<sup>4,101)</sup>고 하였다.

이 재관류손상치료에 amino acid( $\alpha$ -glutamate, aspartate)의 추가가 효과적이라는 것은 전기한 바 있다.

최근에 森<sup>176)</sup>은 reperfusion injury에 대해서 IA BP(intraaortic balloon pumping)와 抗 Calcium제의 투여는 국소심근혈류량을 증가시키고, 특히 collateral flow가 적고 용이하게 상해를 받을 수 있는 심내막하층의 혈류를 증가시켜서 이 손상을 경감시킨다고 주장하였다.

#### 전자현미경 소견

Cunningham<sup>26)</sup>은 정상 mitochondria는 진한 matrices를 가지며 Cristae가 평행하고 정상과립을 갖는다고 하고 대동맥차단말기의 심근보호가 양호하게 이루어진 군에서의 소견으로 mitochondria 파립의 상실, 경한 matrices의 청명화 때로 cristae의 파괴등과 약간의 수의 mitochondria 내의 不定形의 물질이 보일 수 있으나 심근보호가 제대로 이루어지지 않은 군에서는 극심한 matrix의 청명화(cleaning)와 cristae 용해와 종창을 볼 수 있다고 하였다. 이 양군에서 再灌流 30분에 보면 전자에서는 큰 變化가 없거나 다소 회복상을 볼 수 있어서 대부분의 cristae는 정상이고 mitochondria의 matrix는 약간의 electron density가 회복되기 시작하지만 후자군에서는 차단종말시보다 더 손상을 보이고 crystallosis와 종창이 증가하고 기포 형성이 심하고 그외의 퇴행성 변화로 核의 heterochromatin의 margination(邊緣으로 모이는 것) 심근섬유의 용해, sarcoplasm의 기포화동등의 비가역적 변화를 보인다고 하였다. 또 후자에서는 ATP의 감소와 심근손상의 전자현미경소견이 병행하는 것을 보았다고 하고 심근세포의 퇴행성 변화와 mitochondria의 종창은 ATP의 動力的 작용으로 인한 ion transport system에 손상이 온 결과라고 보았다. 그러나 직접 기계적 손상 자체도 ATP 생산 저하를 가져올 수 있다고 하였다<sup>26)</sup>.

이런 ATP의 감소와 ultrastructure의 변화는 일반적으로 평행하는 것이지만 대동맥차단종말기의 형태학적 변화가 ATP 감소를 완전히 반영하는 것은 아니며, 早期의 심근세포손상에 대한 parameter로서 널 민감

한 것이다. 왜냐하면 심근보호가 불완전했던 후자군에서도 많은 myocyte 가 그들의 극심한 虛血性 손상과 ATP 손실을 可逆시킬 수 있었으며 그리고 生存할 수 있었다.

따라서 ATP의 감소가 세포의 사멸을 예언하는 유일한 표식이라고 할 수 없다<sup>26)</sup>.

또 개심술에서 CPS한 사람의 심근의 전자현미경 소견에서 bypass와 심정지후에 오는 심근세포의 변화는 glycogen의 심근세포내에의 심한 pooling이 있을 때 나타나며 이것은 인간 심근에서 냉각CPS의 비상해 효과(noninjurious effect)을 말하는 것이라는 보고가 있다<sup>25)</sup>.

많은 여러가지 방법으로 대동맥차단과 CPS 투여 및 심장구조냉각으로 심근보호를 시행한 동물실험에서 전자현미경적으로 심근조직 손상 내지는 보존 소견을 비교 검토하고 계속 100분간 대동맥차단을 하고 20분간격으로 冷却CPS와 심장구조냉각을 시행한 실험군과 상기에서 마지막 CPS 투여에서 Procain을 除外한 室溫(내지는 28°C) CPS를 투여한 실험군에서는 간헐적으로 대동맥차단(20분간격)하고 심근보호한 군보다 육안적으로나 전자현미경소견에서 현저한 조직 보존상을 볼 수 있었고 비교적 건강한 섬유구조와 mitochondria 및 glycogen particle의 보존상태를 보았다.

## 맺 음 말

開心術에 있어서 대동맥차단으로 虛血性 心停止를 가져와야 하는 것이 절대적 요건인 이상 수술전 중 후에 심근보호가 적절히 이루어져야만 수술후 심장의 박출기능이 회복 유지될 수 있다.

복잡한 심장기형질환이나 複合 판膜 置換術과 여러개의 冠狀動脈 bypass 術등을 함께 해야 하는 장시간의 개심술은 안전하고도 완전한 심근보호법의 개발로서만 가능하며 현재 90분 내지는 120분까지 심정지가 시행되고 있으나 그 안전성이 더 높아져야 할 것이며, 180분까지 안전한 대동맥차단이 가능하다면 대부분의 복잡한 개심술도 해결될 수 있을 것이다.

세계각국 각 병원에서 통일되고 공통으로 인정되는 심근보호법의 출현은 좀더 이론적 실험적인 토론과 임상경험의 축적된 업적의 진통끝에 나타날 것으로 기대되는 바이다.

## REFERENCES

1. Melrose D.G., Dreyer B., Bental H.H., Baker J.B.E.: *Elective cardiac arrest. Lancet* 2:21, 1955.

2. Kirsch U., Rodewald G., Kalmar P.: *Induced ischemic arrest. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 63:121, 1972.

3. Gay W.A. Jr., Ebert P.A.: *Functional, metabolic and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. Surgery* 74:284, 1973.

4. Follette D.M., Mulder D.G., Maloney J.V., Buckberg G.D.: *Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. J. Thorac. Cardiovasc Surg.* 76:604, 1978.

5. Shumway N.E., Lower R.R., Stofer R.C.: *Selective hypothermia of the heart in anoxic arrest. Surg. Gynecol. Obstet* 109:750, 1959.

6. Greipp R.B., Stinson E.B., Shumway N.E.: *Profound local hypothermia for myocardial protection during open-heart surgery. J. Thorac. Cardiovasc Surgery* 66:731, 1973.

7. Todd G.J., Tyers G.F.O.: *Amelioration of the effect of ischemic cardiac arrest by the intracoronary administration of cardioplegic solution. Circulation* 52:1111, 1975.

8. Engelman R.M., Rousou J.H., Longo F., Auvil J., Vertrees R.A.: *The time course of myocardial high energy phosphate degradation during potassium cardioplegic arrest. Surgery* 86:138, 1979.

9. Urschel H.G. Jr., Greenberg J.J.: *Differential cardiac hypothermia for elective cardioplegia. Ann. Surg.* 152:845, 1960.

10. Speicher C.E., Ferrigan L., Wolfson S.K. Jr., Yalav E.H., Rawson A.J.: *Cold injury of myocardium and pericardium in cardiac hypothermia. Surg. Gynecol Obstet* 114:659, 1962.

11. Marco J.D., Hahn J.W., Barner H.B.: *Topical cardiac hypothermia and phrenic nerve injury. Ann. Thorac. Surg.* 23:235, 1977.

12. Buckberg G.D.: *A proposed solution to the cardioplegic controversy. Editorial, J. Thorac. Cardiovasc Surg.* 77:803, 1979.

13. Michal G., Naegle S., Danforth W.H., Ballard F.B., Bing R.J.: *Metabolic change in heart muscle during anoxia. Am. J. Physiol* 197:1147, 1959.

14. Kübler W., Spieckermann P.G.: *Regulation of glycolysis in the ischemic and anoxic myocardium. J. Moll. Cell Cardiol* 1:351, 1970.

15. Engelman R.M., Chandra R., Baumann G., Goldman R.A.: *Myocardial reperfusion, a cause of ischemic injury during cardiopulmonary bypass. Surgery* 80:



- 266, 1976.
16. Buckberg G.D., Brajler J.R., Nelson R.L., Goldstein S.M., McConnell D.H., Cooper N.: *Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. 1. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart.* *J. Thorac. Cardiovasc Surgery* 73:87, 1977.
  17. Bretschneider J.H., Hubner G., Knoll D., Lohr B., Nordbeck H., Spieckermann P.G.: *Myocardial resistance and tolerance to ischemia. Physiological and biochemical basis.* *J. Cardiovasc Surg. (Torino)* 16: 241, 1975.
  18. Wright R.N., Levitsky S., Holland C., Feinberg H.: *Beneficial effects of potassium cardioplegia during intermittent aortic cross clamping and reperfusion.* *J. Surg. Res.* 24:201, 1978.
  19. Hearse D J., Stewart D.A., Braimbridge M.V.: *Cellular protection during myocardial ischemia.* *Circulation* 54:193, 1976.
  20. Reitz B A., Brody W.R., Hickey P.R., Michaelis L.I.: *Protection of the heart for 24 hours with intracellular (high K) solution and hypothermia.* *Surg. Forum* 25: 149, 1974.
  21. Joseph M.C., Charles R.H.: *Potassium induced cardioplegia.* *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 76:24, 1978.
  22. Rich T.L., Brady A.J.: *Potassium contracture and utilization of high-energy phosphate in rabbit heart.* *Am. J. Physiol* 225:105, 1974.
  23. Hearse D.J., Stewart D.A., Braimbridge M.V.: *Metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest.* *Cir. Res* 36:481, 1975.
  24. Laks H., Barner H.B., Standeven J.W., Hahn J.W., Jellinek M., Mena L.J.: *Myocardial protection by intermittent perfusion with cardioplegic solution versus intermittent coronary perfusion with cold blood.* *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 76:158, 1978.
  25. Standeven J.W., Jellinek M., Menz L.J., Hahn J.W., Barner H.B.: *Cold blood potassium cardioplegia.* *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 78:893, 1979.
  26. Cunningham J.N., Adams P.X., Knopp E.A., Baumann F.G., Snively S.L., Gross R.I., Nathan I.M., Spencer F.C.: *Preservation of ATP, ultrastructure, and ventricular function after aortic cross clamping and reperfusion. Clinical use of blood potassium cardioplegia.* *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 78:708, 1979.
  27. 伊藤良雄, 山崎昇: 冠不全 病態生理, 1978. 朝倉書店 p.171.
  28. Engelman R.M., Auvil J., O'Donghue M.J., Levitsky S.: *Significance of multidose cardioplegia and hypothermia in myocardial preservation during ischemic arrest.* *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 75:877, 1978.
  30. Nakae S., Webb W.R.: *Extended survival of the normothermic anoxic heart with metabolic inhibitors.* *Ann. Thorac Surg.* 3:37, 1967.
  31. Sordahl L.A., Johnson C., Blalock Z.R., Schwarz A.: *The mitochondrion.* *Methods Pharmacol* 1:247, 1971.
  32. Sunamori M., Harrison C.E., Dewey J.D.: *Myocardial respiration and edema following hypothermic cardioplegia and anoxic arrest.* *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 78:208, 1979.
  33. Yates J.C., Dhalla N.S.: *Structural and functional changes associated with failure and recovery of heart after perfusion with Ca<sup>++</sup> free medium.* *J. Mol. Cell. Cardiol* 7:91, 1975.
  34. Zimmerman A.N.E., Deams W., Hülsmann W.C., Snijder J., Wisse E., Dusser D.: *Morphological change of heart muscle caused by successive perfusion with calcium free and calcium containing solution (calcium paradox)* *Cardiovasc Res* 1:201, 1967.
  35. Holland C.E. Jr., Olson R.E.: *Prevention by hypothermia of paradoxical calcium necrosis in heart muscle.* *J. Mol. Cell. Cardiol* 7:917, 1975.
  36. Trump B.F., Mergner W.J., Kahng M.W., Saladino A.J.: *Studies on the subcellular pathophysiology of ischemia.* *Circulation* 53: suppl 1:17, 1976.
  37. Jennings R.B.: *Relationship of acute ischemia to functional defects and irreversibility.* *Circulation* 53: suppl 1:26, 1976.
  38. Kay H.R., Levine F.H., Fallon J.T., Grotte G.J., Buchart E.G., Rao S., MacEnany M.T., Austen W.G., Buckley M.J.: *Effect of cross clamp time, temperature and cardioplegic agents on myocardial function after induced arrest.* *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 76:590, 1978.
  39. Follette D.N., Fey K., Livesay J., Nelson R., Maloney J.V. Jr., Buckberg G.D.: *The beneficial effect of citrate reperfusion of ischemic heart on cardiopulmonary bypass.* *Surg. Forum* 27:244, 1976.
  40. Bless N., Döring V., Kalmar P., Pokar H., Polonius M.J., Steiner D., Rodewald G.: *Intraoperative myo-*

- cardial protection by cardioplegia in hypothermia. Clinical findings. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 75:405, 1978.
41. Johnson C.L., Schwartz A.: *Some effects of local anesthesia on isolated mitochondria. J. Pharmacol Exp. Ther.* 167:365, 1969.
  42. Judah J.D., McLean A.E.M., Ahmed K., Christie G.S.: *Active transport of potassium by mitochondria. Effect of substrates and inhibitors. Biochim Biophys Acta* 94:441, 1965.
  43. Azzl A., Scarpa A.: *Inhibition of potassium transport in liver mitochondria. Biochim Biophys Acta* 135: 1087, 1967.
  44. Scaub R.G., Stewart G., Strong M., Ruotolo R., Lemole G.: *Reduction of ischemic myocardial damage in the dog by lidocaine infusion. Am. J. Pathol.* 87: 399, 1977.
  45. Kalmar P., Blease N., Kirsch U., Lutz G., Pokar H., Rodewald G.: *Kombination von Kardiooplegie und Koronarperfusion bei Herzoperationen in Normothermie. Thorax chirurgie* 20:427, 1972.
  46. Kirsch U., Rodewald G., Kalmar P.: *Induced ischemic arrest. Clinical Experience with cardioplegia in open heart surgery. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 63:121, 1972.
  47. O'Neil M.J., Neely J.R., Waldhausen J.A.: *Dr. Buckberg's solution is not the answer to the cardioplegia controversy. Letters to the editor. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 79:940, 1980.
  48. Goldstein S.M., Nelson R.L., McConnell D.H. et al.: *Cardiac arrest after aortic cross clamping. Effect of conventional ischemic versus pharmacologic techniques on myocardial supply&demand balance. Surg. Forum* 26:271, 1975.
  49. Follette D.M., Steed D.L., Foglia R.P., Fey K., Buchberg G.D.: *Advantages of intermittent blood cardioplegia over intermittent ischemia during prolonged hypothermic aortic clamping. Circulation* 58: suppl 3:1-200.
  50. Tyers G.F.O., Williams E.H., Hughes H.C. Jr., Waldhausen J.A.: *Optimal myocardial hypothermia at 10° to 15° C. Surg. Forum* 26:233, 1976.
  51. Shragge B.W., Digerness S.B., Blackstone E.H.: *Complete recovery of myocardial function following cold exposure. Circulation* 58: suppl 2:97, 1978.
  52. Nelson R.L., Goldstein S.M., McConnell D.H. et al.: *Improved myocardial performance after hypothermia. Circulation* 54: suppl 3:111, 1976.
  53. Tyers G.F.O., Williams E.H., Hughes H.C., Todd G.T.: *Effect of perfusate temperature on myocardial protection from ischemia. J. Thorac Cardiovasc Surg* 73:766, 1977.
  54. Tyers G.F.O., Hughes H.C. Jr., Todd G.J., Williams D.R., Andrews E.J., Prophet G.A., Waldhausen J.A.: *Protection from ischemic cardiac arrest by coronary perfusion with cold Ringer's Lactate solution. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 67:611, 1974.
  55. Ellis R.J., Pryor W., Ebert P.A.: *Advantages of potassium cardioplegia and perfusion hypothermia in left ventricular hypertrophy. Ann. Thorac Surg.* 24:299, 1977.
  56. Tucker W.Y., Ellis R.J., Mangano D.T., Ryan C.J.M., Ebert P.A.: *Quotable importance of high potassium concentration in cardioplegia solution. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 77:183, 1979.
  57. Ellis R.J., Mangano D.T., VanDyke D.C., Ebert P.A.: *Protection of myocardial function not enhanced by high concentration of potassium during cardioplegic arrest. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 78:698, 1979.
  58. Bretschneider H.J.: *Überlebenseit und wiederbelebungszelt des herzens bei normo- and hypothermie. Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch* 30:11, 1964.
  59. Monroe R.G., Strang R.H., LaFarge C.G., Levy J.: *Ventricular performance, pressure-volume relationships, and oxygen consumption during hypothermia. Am. J. Physiol* 206:67, 1964.
  60. Bader H.S.: *Effect of hypothermia on the contractile capacity of the myocardium. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 53:651, 1967.
  61. Austen W.G.: *Studies of contractile force in man. The effect of myocardial hypothermia on coronary perfusion during aortic occlusion. Circulation* 32:372, 1965.
  62. Butchart E.G., McEnany M.T., Strich G., Sbokos C., Austen W.G.: *The influences of prearrest factors on the preservation of left ventricular function during cardiopulmonary bypass. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 79:812, 1980.
  63. Rovetto M.J., Whitmer J.T., Neely J.R.: *Comparison of the effect of anoxia and whole heart ischemia on carbohydrate utilization in isolated working rat hearts. Circ. Res.* 32:699, 1973.

64. Hearse D.J., Stewart D.A., Braimbridge M.V.: *Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. Possible deleterious effects of glucose and mannitol in coronary infusates.* *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 76:16, 1978.
65. Hewitt R.L., Lolley D.M., Adrouny G.A. et al.: *Protective effect of glycogen and glucose on the anoxic arrested heart.* *Surgery* 75:1, 1974.
66. Austen W.G., Greenberg J.J., Piccinini J.C.: *Myocardial function and contractile force affected by glucose loading of the heart during anoxia.* *Surgery* 57:839, 1965.
67. Kones R.J.: *Metabolism of the acutely ischemic and hypoxic heart.* *Crit Care Med* 1:321, 1973.
68. Spieckermann P.G.: *Überlebens und Wiederbelebungszeit des Herzens.* *Anaesthesiol Wiederbelebungs* 66:1, 1973.
69. Scheuer J., Stezoski S.W.: *Enhanced glycogenolysis. A protective mechanism in catecholamine-depleted rat hearts.* *Circulation* 40: supp 13, 1969.
70. Chandler B.M., Sonnenblick E.H., Pool P.E.: *Mechanochemistry of cardiac muscle. III. Effect of norepinephrine on the utilization of high-energy phosphates.* *Circ. Res.* 22:729, 1968.
71. Braunwald E.: *The determinants of myocardial oxygen consumption.* *Physiologist* 12:65, 1969.
72. Buckberg G.D., Brazler J.R., Goldstein S.M., McConnell D.H., Cooper N.: *Studies of the effect of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart.* *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 73:87, 1977.
73. Graham T.P., Ross J. Jr., Covell J.W., Sonnenblick E.H., Cianey R.L.: *Myocardial oxygen consumption in acute experimental cardiac depression.* *Circ. Res.* 21:123, 1967.
74. Hearse D.J., Chain E.B.: *The role of glucose in the survival and recovery of the anoxic isolated perfused rat heart.* *Biochem J.* 128: 1125, 1972.
75. Peterson M.B., Lesch M.: *Studies on the reversibility of the anoxic damage to the myocardial protein synthetic mechanism. Effects of glucose.* *J. Mol. Cell. Cardiol.* 7:175, 1975.
76. Opie L.H.: *The glucose hypothesis. Its relation to acute myocardial ischemia.* *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1:107, 1970.
77. Brachfeld N.: *Ischemic myocardial metabolism and cell necrosis.* *Bell NY Read Med* 50:26, 1974.
78. Hearse D.J. and Chain E.B.: *The role of glucose in the survival and recovery of the anoxic isolated perfused rat heart.* *Biochem J.* 128:1125, 1972.
79. Hearse D.J. and Humphrey S.M.: *Enzyme release during myocardial anoxia. A study of metabolic protection.* *J. Mol. Cell. Cardiol* 7:463, 1975.
80. Sodi-pallares D.: *The importance of electrolyte therapy in heart diseases.* *Ann. NY Acad. Sci.* 156: 603, 1969.
81. Kones R.: *Glucose, insulin and potassium therapy for heart diseases.* *NY State J. Med.* 1:1463, 1975.
82. Opie L.H. and Owen P.: *The effect of glucose-insulin-potassium infusion on AV differences of glucose and of free fatty acids and on tissue metabolic changes in dog with developing myocardial infarction.* *Am. J. Cardiol* 38:310, 1976.
83. Chiong M.A., West R. and Parker J.O.: *The protective effect of glucose-insulin-potassium on the response to atrial pacing.* *Circulation* 54:37, 1976.
84. Brachfeld N.: *The glucose-insulin-potassium regimen in the treatment of myocardial ischemia.* *Circulation* 48:459, 1973.
85. Nelson R.L., Goldstein S.M., McConnell D.H., Maloney J.V. and Buckberg G.D.: *Improved myocardial performance after aortic cross clamping by combining pharmacologic arrest with topical hypothermia.* *Circulation* 54: suppl 3:111, 1976.
86. Lolley D.M., Hewitt R.L. and Drapanas T.: *Retroperfusion of the heart with a solution of glucose, insulin, and potassium during anoxic arrest.* *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 67:364, 1974.
87. Roe B.B., Hutchinson J.C., Fishman N.H., Ulliyot D.J., Smith D.L.: *Myocardial protection with cold, ischemic, potassium induced cardioplegia.* *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* 73:366, 1977.
88. Powell W.J., Dibona D.R., Flores J., Leaf A.: *The protective effect of hypoosmotic mannitol in myocardial ischemia and necrosis.* *Circulation* 54:603, 1976.
89. Powell W.J., Dibona D.R., Flores J., Frega N., Leaf A.: *Effect of hyperosmotic mannitol in reducing ischemic cell swelling and minimizing myocardial necrosis.* *Circulation* 53:54, 1976.

90. Willerson J.T., Watson J.T., Hutton I., Fixler D.E., Curry G.C., Templeton G.H.: *The influence of hypertonic mannitol on regional myocardial flow during acute and chronic myocardial ischemia in anesthetized and awoken intact dog.* *J. Clin. Invest.* 55:892, 1975.
91. Willerson J.T., Watson J.T., Platt M.R.: *The effect of hypertonic mannitol and intraaortic counterpulsation on regional myocardial blood flow and ventricular performance in dogs during myocardial ischemia.* *A. n. J. Cardiol* 37:514, 1976.
92. Medical research council: *Clinical trial of potassium-glucose-insulin treatment in myocardial infarction.* *Lancet* 2:1355, 1968.
93. Spark J.A., Ogletree M.C., Lefer A.M.: *Lack of a significant protective effect of augmented circulating glucose on the ischemic myocardium.* *Can. J. Physiol Pharmacol* 54:423, 1976.
94. Liedtke A.J., Hughes H.C., Neely J.R.: *Effects of excess glucose and insulin of glycolytic metabolism during experimental myocardial ischemia.* *Am. J. Cardiol* 38:17, 1976.
95. Fixler D.E., Birja L.M., Wheeler J.N., Willerson J.T.: *The influence of amnitol on maintaining coronary flows and salvaging myocardium during ventriculotomy and during prolonged coronary artery ligation.* *Circulation* 56:340, 1977.
96. Willerson J.T., Fixler D.E., Buja L.M.: *Influence of hypertonic mannitol on regional myocardial blood flow and in protecting ischemic myocardium during experimental coronary occlusion.* *Proc. Int. Soc. Heart Res. Pasadena may 1977, p. 45.*
97. Crane F.L., Hatefi Y., Lester R.L., Widmer C.: *Isolation of a quinine from beef heart mitochondria.* *Biochem Biophys Acta* 25:220, 1957.
98. 水谷浩也, 鈴木與志和, 内藤嘉之, 飾澤紀夫, 在口木寛己, 森一成, 宮城島善和, 杉浦允彦, 木久保満, 小川廣一, 山崎昇: 虛血에 의한 心筋 mitochondria의 損傷에 대한 Coenzyme Q<sub>10</sub>의 영향. *Electron Spin Resonance 법에 의한 연구.* *臨床生理* 2: 602, 1972.
99. Erster L.: *Facts and Ideas about the functions of Coenzyme Q in mitochondria. Biochemical and clinical aspects of Coenzyme Q:* K. Folkers, Y. Yamamura ed., Amsterdam-Oxford Newyork, 1977, Elsevier Scientific Publishing Co., p. 15.
100. Mitchell P.: *Possible molecular mechanisms of the proton motive function of cytochrome systems.* *J. Theor. Biol.* 62:327, 1976.
101. Lazar H.L., Buckberg G.D., Manganaro A.J., Foglia R.P., Becker H., Mulder D.G., Maloney J.V.: *Reversal of ischemic damage with secondary blood cardioplegia.* *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 78:688, 1979.
102. Buckberg G.D.: *Left ventricular subendocardial necrosis.* *Ann. Thorac Surg.* 24:379, 1977.
103. Pappis M.L., DeRosse J.F., Basuk R., Puma F., Adams P.X., Cunningham J.N. Jr.: *Comparison of the myocardial protection offered by intermittent vs continuous potassium hypothermic cardioplegia during cardiopulmonary bypass.* *Surg. Forum* 28:285, 1977.
104. Koster J.K., Cohn L.H., Collins J.J. Jr., Sanders J.H., Muller J.E., Young E.: *Continuous hypothermic arrest vs intermittent ischemia for myocardial protection during coronary revascularisation.* *Ann. Thorac Surg.* 24:339, 1977.
105. Addapa M.G., Jacobson L.B., Hetzer R., Hill J.D., Kamm B., Kerth W.J.: *Cold hyperkalemic cardiac arrest versus intermittent aortic cross clamping and topical hypothermia for coronary bypass surgery.* *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 76:171, 1978.
106. Roberts A.J., Abel R.M., Alonso D.R., Subramanian V.A., Paul J.S., Gay W.A. Jr.: *Advantages of hypothermic potassium cardioplegia and superiority of continuous versus intermittent aortic cross clamping.* *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 79:44, 1980.
107. Lillehei C.W., DeWall R.A., Gott V.L., Varco R.L.: *Direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump-oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion.* *Chest* 30:123, 1956.
108. Gott V.L., Gonzales J.L., Zuholi M.N., Varco R.L., Lillehei C.W.: *Retrograde perfusion of the coronary sinus for direct vision aortic surgery.* *Surg. Gynecol. Obstet.* 104:319, 1957.
109. Hammond G.L., Davies A.L., Austen W.G.: *Retrograde coronary sinus perfusion - a method of myocardial protection in the dog during left coronary artery occlusion.* *Ann. Surg.* 166:39, 1967.
110. Lolley D.M., Hewitt R.L., Drapanas T.: *Retroperfusion of the heart with a solution of glucose, insulin and potassium during anoxic arrest.* *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* 67:364, 1974.
111. Poirier R.A., Guyton R.A., McIntosh C.L., Morrow A.G.: *Drip retrograde coronary sinus perfusion for*

- myocardial protection during aortic cross clamping. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 70:966, 1975.
112. Solorzando J., Taitelbaum G., Chiu R.C.: *Retrograde coronary sinus perfusion for myocardial protection during cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac Surg.* 25:201, 1978.
113. 小泉誠二, 阿部康之, 濱田幸男, 荒木純一, 香川謙, 堀内藤五, 毛利平: 逆行性 灌流에 의한 心筋保護 - 心筋冷却單獨法과 心停止劑併用法の 比較檢討, 日本胸部外科學會雜誌 28 : 1-(1603), 1980.
114. Cunningham J.N., Adams P.X., Knopp E.A., Baumann F.G., Snively S.L., Gross R.I., Nathan I.M., Spencer F.C.: *Preservation of ATP, ultrastructure, and Ventricular function after aortic cross clamping and reperfusion. Clinical use of blood potassium cardioplegia. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 78:708, 1979.
115. Miller D.W., Jr., Hessel E.A., Wintershied L.C., Merendini K.A., Dillard D.H.: *Current practice of coronary artery bypass surgery. Results of a national survey. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 73:75, 1977.
116. Hottenrott C.E., Maloney J.V. Jr., Buckberg G.D.: *Studies of the effect of ventricular fibrillation on the adequacy of regional myocardial flow. III. Mechanism of ischemia. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 68:634, 1974.
117. Buckberg G.D., Hottenrott C.E.: *Ventricular fibrillation. Its effect on myocardial flow, distribution, and performance. Ann. Thorac Surg.* 20:76, 1975.
118. Hottenrott C.E., Towers B., Kurkji H.J., Maloney J.V., Buckberg G.D.: *The hazard of ventricular fibrillation in hypertrophied ventricle during cardiopulmonary bypass. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 66:742, 1973.
119. Nelson R.L., Goldstein S.M., McConnell D.H., Maloney J.V. Jr., Buckberg G.D.: *Studies of the effect of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. V. Profound topical hypothermia during ischemia in arrested heart. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 73:201, 1977.
120. Merchant F., Feinberg H., Levitsky S.: *Sequential analysis of altered myocardial metabolism and contractility induced by normothermic arrest and reperfusion. J. Surg. Res.* 16:153, 1974.
121. Melrose D.G., Dreyer B., Bentall H.H., Baker J.B.E.: *Elective Cardiac arrest. Lancet* 2:21, 1955.
122. Follette D.M., Fey K., Mulder D.G., Maloney J.V. Jr., Buckberg G.D.: *Prolonged safe aortic clamping by combining membrane stabilization, multidose cardioplegia and appropriate Ph reperfusion. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 74:682, 1977.
123. Follette D.M., Fey K., Livesay J., et al.: *Studies on myocardial reperfusion injury. I. Favorable modification by adjusting reperfusate Ph. Surgery* 82:149, 1977.
124. Tyers G.F.O., Todd G.J., Niebauer I.M., et al.: *The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia. Surgery* 78:45, 1975.
125. Follette D.M., Mulder D.G., Maloney J.V. Jr., Buckberg G.D.: *Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 76:604, 1978.
126. Lange G.A.: *Kinetic studies of calcium distribution in ventricular muscle of dog. Circ. Res.* 15:393, 1964.
127. Jynge P., Hearse D.J., deLeiris J., Feuvray D., Braimbridge M.V.: *Protection of the ischemic myocardium. Ultrastructural, enzymatic and functional assesment of the efficacy of various cardioplegic infusates. J. Thorac Cardiovasc Surg.* 76:2, 1978.
128. Engelman R.M., Baumann G., Boyd A.D. et al.: *Myocardial injury associated with potassium arrest. Ann. Thorac. Surg.* 22:557, 1976.
129. Mundth E.D., Goel I.P., Morgan R.J. et al.: *Effect of potassium cardioplegia and hypothermia on left ventricular function in hypertrophied and non hypertrophied hearts. Surg. Forum* 26:257, 1975.
130. Kay H.R., Rao S., Butchart E., Spokos C., Eldridge R., Austen W.G., McEnany M.T.: *Correlation between ischemic metabolism and postischemic cardiac function. J. Surg Res* 24:193, 1978.
131. Follette D.M., Steed D., Foglia R., Fey K., Buckberg G.D.: *Reduction of postischemic myocardial damage by maintaining arrest during initial reperfusion. Surg. Forum* 28:281, 1977.
132. Döring V., Baumgarten H.G., Bleese N., Kalmar P., Pokar H., Gercken G.: *Metabolism and structure of the Magnesium Aspartate-Procaïn arrested ischemic heart of rabbit and man. Basic Res Cardiol.* 71:119, 1976.
133. Kalmar P., Bleese N., Döring V., Gercken G., Kirsch U., Lierse W., Pokar H., Polonius M.J., Rodewald G.: *Induced ischemic arrest. Clinical and experimental results with Magnesium Aspartate-Procaïne solution (Cardioplegin). J. Cardiovasc Surg.* 16:470, 1975.