

摘出活動心臟에서 Prostacyclin (PGI₂) 의 心筋保護效果

李 吉 魯* · 金 圭 太**

— Abstract —

Effects of Prostacyclin (PGI₂) on Myocardial Protection in the Isolating Working Heart Model

Kihl Rho Lee, M.D.* and Kyu Tae Kim, M.D.**

The effect of prostacyclin(PGI₂) on myocardial preservation during global ischemia was studied in the isolating working rabbit heart model.

Forty hearts underwent a 15 minute period of retrograde nonworking perfusion with Krebs-Henseleit buffer solution (37°C) and were switched over to the working mode for 15 minutes.

After baseline measurement of heart rate, peak aortic pressure, aortic flow, and coronary flow, all hearts were subjected to 60 minutes of ischemic arrest at 10°C induced with St. Thomas Hospital cardioplegic solution: Group I had single dose cardioplegia, Group II double dose, Group III oxygenated double dose, and Group IV single dose with PGI₂ infusion (10ng/min./gm heart weight).

Hearts were then revived with 15 minute period of nonworking reperfusion at normothermia, followed by 30 minutes of working perfusion. Repeat measurements of cardiac function were obtained and expressed as a percent of the preischemic baseline values.

Oxygen content of arterial perfusate and coronary effluent was measured by designed time interval. Leakage of creatine kinase was determined during post-ischemic reperfusion period. Finally wet hearts were weighed and placed in 120°F oven for 36 hours for measurement of dry weight.

In the PGI₂ treated group (IV), heart rate increased consistently throughout the period of reperfusion from 100±5.0% (p<0.001) to 107±6.2% (p<0.001). The percent recovery of aortic flow showed 95±5.7% (p<0.001) at the first 3 minute and full recovery through the subsequent time. Coronary flow was augmented significantly in the 3 minute (96±6.2%, p<0.001) and then sustained above baseline values. Among the Group I, II, and III, all hemodynamic values were significantly below preischemic levels.

PGI₂ relatively increased oxygen delivery (1.22±0.19ml/min, p<0.001) and myocardial oxygen consumption (0.90±0.13ml/min, p<0.001) during reperfusion period.

Leakage of creatine kinase in the PGI₂ group was 9.3±1.58IU/15min (p<0.001). This was significantly lower than Group I (33.0±2.68 IU/15min). The water content of PGI₂ treated hearts (81±0.9%, p<0.001) was also lower than the other groups.

* 順天鄉 醫科大學 胸部外科學教室

* Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Soonchunhyang University

** 慶北大學校 醫科大學 胸部外科學教室

** Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Kyungpook National University
1987년 11월 3일 접수

I. 緒 論

開心術의 과정에서 불가피하게 유도하는 心停止는 심근세포에 대한 構造的 機能的 손상으로 인하여 술후 심기능 회복에 심각한 장애요인이 되어 왔었다.

心筋低溫法을 근간으로 하여 과량의 K^+ 이 함유된 心筋麻痺液을 사용하여 弛緩性 心停止를 급속히 유도시켜 심근의 대사성 요구를 극소화하고 高熱量磷酸基 (high energy phosphate bond)를 보존하므로써 술중 심근보호에 괄목할만한 발전이 있었다¹⁾. 근래에는 갈습차단제의 첨가^{2,3)}와 더불어 심근의 再灌流損傷을 막기 위한 2次 心筋麻痺液등이 사용⁴⁾되어 좋은 결과를 보고있지만 아직도 술중의 심근손상은 여전히 해결되지 않은 과제로 남아 있다^{5,6)}.

일반적으로 생체의 機械的 損傷이나 低酸素症에 대한 반응으로 prostaglandins는 세포막에서 arachidonic 酸으로부터 활성화되어 분비되며 그 작용 기간은 매우 짧다^{7,8)}. Prostaglandins이 循環系疾患에 많은 영향을 미친다는 사실이 근년에 와서 밝혀졌고⁹⁾, 心筋虛血症에서 thromboxane A_2 와 이에 반대 작용을 가진 prostacyclin (PGI_2)의 상호 역할은 특히 관심의 대상이 되고 있다¹⁰⁾.

PGI_2 는 혈관의 內皮細胞에서 생성되어 혈소판의 응집력에 강력한 억제작용을 보이고 혈관을 확장시켜서 혈류를 증가시키는 역할을 한다¹¹⁾. 따라서 虛血性 心停止에서 PGI_2 를 투여함으로써 심근보호적인 차원에서 그 효과가 예견되며 이에 관한 실험의 결과가 간헐적으로 보고되고 있다^{12,13)}.

본 실험은 家兔의 심장을 적출하여서 體外灌流裝置에서 정상기능을 유지시킨 후 心停止를 인위적으로 유도하여 PGI_2 를 투여하므로써 나타나는 심기능의 회복정도를 관찰하고 이의 心筋保護效果를 평가하는데 그 목적을 두었다. 摘出活動心臟에서는 관류액내에 혈액세포 성분이 포함되어 있지 않으므로 혈소판에서 생성된 thromboxane A_2 가 심근혈류에 미치는 영향과 PGI_2 의 이에 대한 반대효과는 배제되었으며 PGI_2 의 순수한 心筋保護效果만 조사하였다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

의견상 건강한 흰색 家兔 40마리를 자웅 구별 없이

사용하였다. 체중은 1.8~2.3 kg 사이로 평균 2.0 ± 0.16 kg이었으며 실험군은 다음과 같이 4 군으로 분류하여 관찰하였다.

제 1 군(10 필) : 心筋麻痺液 1회 투여군

제 2 군(10 필) : 心筋麻痺液 2회 투여군

제 3 군(10 필) : 酸素化 心筋麻痺液 2회 투여군

제 4 군(10 필) : 心筋麻痺液과 PGI_2 동시 투여군

2. 實驗方法

1) 實驗裝置 및 灌流方法 : 본 실험에 사용한 摘出心臟의 관류장치는 Langendorff¹⁴⁾에 의하여 고안된 非搏出性 逆灌流模型 (nonworking retrograde perfusion system)과 Neeley¹⁵⁾에 의한 搏出性 灌流模型 (working perfusion system)을 결합한 순환 회로로서 실험의 과정에 따라 양 모형을 서로 쉽게 전환할 수 있도록 만들었다(도 1).

관류용액은 Krebs-Henseleit 緩衝液(표 1)을 5 μ 필터로 여과한 후 전회로에 충전하였다. 산소와 탄산가스는 원칙적으로 95%와 5%의 비율로 가스필터(Polystan, 40 μ)를 거쳐 肺容器 (lung chamber)로 통과

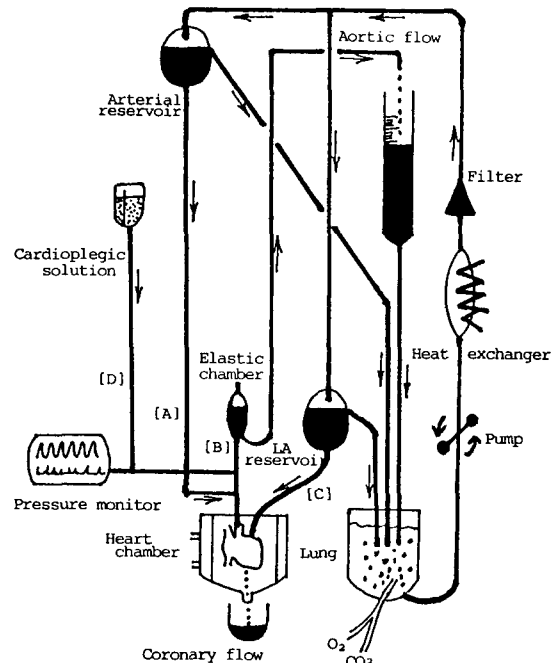


Fig. 1. Working heart perfusion apparatus. During nonworking mode, the perfusion lines are clamped at B, C, and D. Conversion to the working heart mode is done by clamping at A and releasing B and C.

Table 1. Composition of the Krebs-Henseleit buffer solution

Compound	Concentration (mmol/L)
NaCl	120.2
NaHCO ₃	25.0
KH ₂ PO ₄	1.1
KCl	4.7
MgSO ₄	1.2
CaCl ₂	2.5
Glucose	11.1

시켜서 관류액의 산소분압을 400 torr 이상으로 유지시키고 탄산가스분압은 가급적 35~40 torr로 유지되도록 관류액의 pH가 7.4가 되도록 적정 조절하였다.

심근의 온도조절은 環流回路에 熱交換器 (Buckberg-Shiley blood cardioplegia set)를 장착하고 순환 펌프 (Travenol mono-head roller type)로서 관류액이 熱交換器를 통과하여 動脈灌流貯藏室 (Langendorff arterial reservoir)과 左心房灌流貯藏室 (LA reservoir)로 지속적으로 흐르게 하여서 37°C로 유지하였다. 또한 心臟保溫室 (heart chamber)은 2중실로 제작하여서 외부온도와 차단하고 외실로 냉온수를 흘려 심근의 온도조절을 보조하였다. 熱交換器 및 心臟保溫室로 냉온수의 공급은 자동온도조절기 (Cincinnati, Sub-Zero servo-controlled, 200-HL Blanketrol)를 이용하였으며 心筋, 心臟保溫室, 動脈灌流貯藏室 및 左心房灌流貯藏室의 온도를 동시에 지속적으로 측정 (Shiley, TMI4-channel temperature monitor)하였다. 관류회로는 공히 내경 5mm의 타이곤튜브를 사용하였고 20 μ 필터를 부착하여서 관류액의 불순물을 제거하였다.

非搏出性 逆灌流系는 일명 Langendorff 관류장치로서 動脈灌流貯藏室로부터 100 cmH₂O의 압력으로 관류액을 대동맥에 역으로 흐르게 하였다. 동시에 左心房流入路를 차단시켜서 심장이 박출량 없이 관상관류만으로 박동하도록 하여 심근의 작업량을 경감시켰다.

역관류의 회로를 차단하고 좌심방으로 관류액을 20 cmH₂O의 압력으로 흘리면 심장은 搏出性灌流系로 전환된다. 좌심실은 내경 5mm의 타이곤튜브를 통하여 100 cmH₂O의 압력에 대항하여 관류액을 박출하고 또한 3.5ml의 공기가 충전된 彈力室을 경유하게 하므로서 이완기동맥압을 유지하고 회로에 탄력성을 부여하였

다. 심장상방 100 cm 높이에서 넘치는 관류액을 대동맥유출량이라 하고 개방된 상하공정맥과 폐동맥으로 부터 흘러나오는 관상관류량을 합하여 심박출량으로 간주했다.

대동맥유출액은 다시 肺容器로 흘려서 재순환시켰으며 관상관류액은 재순환하지 않았다. 동맥압과 좌심방압은 각각 카눌라 측부에 transducer를 연결하여 압력 모니터 (Hewlett-Packard, Model 78353B)로 측정 기록하였다.

2) 實驗의 過程 : 심장절제 3분전부터 家兎에게 산소를 흡입시키면서 heparin (1,000 units/kg)을 정맥 주사하였다. 체중당 20mg의 ketamine을 투여하여 마취한 후 흉골정중절개로 심장과 폐장을 동시에 절제하고 냉생리식염수에 담그면서 5mm 대동맥카눌라를 삽입하여 역관류시켰다. 양측 폐동맥정맥을 결찰하고 폐를 절제한 후 좌심방에 6mm 카눌라를 삽입하고 온도 측정바늘을 심근에 넣었다.

非搏出性 逆灌流를 15분간 시킨 후 이의 회로를 차단하고 左心房流入路和 動脈流出路를 풀어서 搏出性灌流系로 전환시켰다. 비교적 안정된 심기능치를 얻기 위하여 전환 10분후에 대동맥유출량과 관상류량을 측정하고 동맥압, 좌심방압 및 심박동수를 기록하였다. 동맥관류액과 관상관류액의 酸素含量을 측정 (Corning, 175 automatic pH/blood gas system)하였으며 이때의 모든 기록치를 기본으로 삼아 心停止후의 회복치와 비교하였다.

搏出性灌流 15분이 경과하면 左心房流入路和 動脈流出路를 차단하여 심장으로 일체의 관류를 중단시키고 St. Thomas Hospital 心筋麻痺液을 대동맥으로 주입하여 心停止를 유도하였다. 心筋麻痺液은 70 cm 높이에서 일정한 압력으로 3분간 흘렸으며 이의 주입 회로가 氷冷水 속으로 지나게 하여서 심근의 온도를 낮추었고 동시에 心臟保溫室의 외실로 냉수를 순환시켜서 心停止 60분간 심근의 온도를 10±0.5°C로 유지하였다. 본 실험에서 각 비교군은 心筋麻痺液의 투여 회수와 이의 산소화 그리고 PGI₂의 동시점적에 따라서 방법을 달리하였으나 心停止 동안 심근의 온도는 공히 10°C로 동일하였다.

心停止 60분이 경과하면 非搏出性 逆灌流를 재개하여 심박동을 회복시켰고 이때 15분간의 관상 관류액을 모아서 creatine kinase를 정량측정 (Instrumentation, Multistat 3)했다. 다시 전과 같은 방법으로 심장을 搏出性灌流系로 재환원시킨 후 3, 5, 10, 20, 30 분

Non-working	Preischemic working	Hypothermic(10°C) ischemic arrest	Non-working reperfusion	Post-ischemic working
15 min	15 min	60 min	15 min	30 min

Cardioplegics * *

Prostacyclin *

Hemodynamics * ** * *

Gas analysis *

C K leakage *****

Fig. 2. Experimental time course. PGI₂ (10ng/min/gm of heart) was infused at initial 3 minutes of cardioplegic infusion and for the postischemic nonworking and working period in the group IV. Hemodynamic measurement were made at the 10 minute of preischemic working and at the 3, 5, 10, 20, and 30 minute of postischemic working period. Coronary effluent for 15 minutes of nonworking reperfusion was collected for creatine kinase measurement. (CK = creatine kinase)

에 각각 혈액학치 및 가스분석 결과를 얻어서 心停止 전과 비교하여 심기능의 회복정도를 평가하였다(도 2).

이와 같이 모든 실험과정을 마치고 실험 장치에서 심장을 분리하여 무게를 측정 한 후 120°F로 36시간 건조(AMSCO, warming cabinet, M70WCE)시켜 다시 심장의 무게를 측정하였다.

3) 實驗群의 分類: 제 1 군은 心筋麻痺液을 心停止 시작 3분동안 1회만 투여한 군으로 본 실험의 대조군으로 삼았다.

제 2 군은 心筋麻痺液을 心停止시작과 30분에 각각 3분간 2회 투여하였다.

제 3 군은 心筋麻痺液에 100% 산소를 기포로 통과시켜 용액의 산소분압을 600 torr (616 ± 11.3 torr) 이상으로 만들어 제 2 군과 같은 방법으로 투여하였다.

제 4 군은 心筋麻痺液을 제 1 군과 같이 1회만 투여하되 PGI₂ (The Upjohn Co.*)를 심장무게 gm당 10 ng/min의 비율로 心筋麻痺液의 주입회로에 점적시키고 또한 心停止가 끝난 후부터 실험 끝까지 계속 같은 양을 투여하였다. PGI₂는 pH 10.0으로 조절 한 1mmol Tris (tromethamine) 용액에 희석하여 0°C에 보관하다가 투여직전 pH 8.0 Tris 용액으로 재희석하여 사용하였다.

4) 成績分析方法: 대동맥유출량과 관상관류량은 실험측치를 건조후 심장무게 1.0 gm당으로 환산하였으며, 심박출량은 양자를 합하였다. 좌심실 1회 박출 작업량 (stroke work)은 다음과 같이 계산하였다.

$$1 \text{회 심박출 작업량 (gm} \cdot \text{cm/dry gm of heart)} = \frac{\text{평균동맥압} - \text{좌심방압}}{\text{심 박 동 수}} \times 1.36$$

심정지후의 심기능 회복치는 기본치에 대한 백분율로

환산하여 성적을 비교하였다.

심근의 酸素供給量 (ml/min)은 동맥관류액 산소함량 × 관상관류량으로, 酸素消費量 (ml/min)은 관상동정맥관류액 산소함량교차 × 관상관류량으로 계산하였다. creatinine kinase는 심정지후의 非搏出性 逆灌流 15분 동안 관상관류총액을 모아서 측정하여 각 군의 심근 손상 정도를 관찰하였다. 심근의 水分含量 (%)은 (건조전 무게 - 건조후 무게) ÷ 건조전 무게 × 100으로, 그리고 組織水分量 (gm water/dry gm of heart)은 (건조전 무게 - 건조후 무게) ÷ 건조후 무게로 계산하여 심근의 浮腫程度를 파악하였다.

5) 組織學的 檢査: 실험의 전과정이 끝난 후 제 1 군과 제 4 군에서 무작위로 각각 3예의 좌심실중격조직을 소량 절취하였다. 광학현미경검사를 위하여 10% 중성 포르마린에 고정 한 후 탈수과정을 거쳐 파라핀에 포매하고 6μ 두께로 잘라서 hematoxilin-eosin 염색을 하였다. 전자현미경을 위한 조직은 절취 즉시 2.5% glutaraldehyde (phosphate buffer, pH 7.4)에 고정하고 1% osmium tetroxide 용액에 재고정 한 후 탈수과정을 거쳐 Epon에 포매하였다. Semi-thin section을 하여 toluidine blue로 염색하여 적절한 부위를 선택하고 다시 thin-section 한 후 uranyl acetate와 lead citrate로 복염색하여 Hitachi H-300 전자현미경으로 관찰하였다.

6) 統計學的 處理: 각 군의 모든 측정치는 평균치와 표준편차로 표시하였다. 성적의 비교는 student's t-test로 P-value를 구하고 0.05 이하 경우를 유의한 것으로 하였다.

* 본 실험에 사용한 PGI₂는 美國 Upjohn社의 Research Laboratory에서 무상으로 제공한 것임.

III. 實驗 成績

1. 心機能의 變化

1) 心搏動數: 제 2 군과 제 3 군은 5 분에 회복율이 $97 \pm 9.7\%$ ($P < 0.05$) 및 $95 \pm 4.2\%$ ($P < 0.01$)로서 제 1 군에 비해 유의한 증가를 보였고 30 분에서 $98 \pm 4.3\%$ 및 $100 \pm 5.8\%$ 로 완전히 회복되었으며 증가의 경향은 양군이 비슷하였다. PGI_2 의 제 4 군은 첫 3 분에서 이미 $100 \pm 5.0\%$ ($P < 0.001$)의 회복을 보였고 그후 부터는 시종일관 기본치를 상회하므로써 PGI_2 는 심박동을 증가시키는 효과를 보였다(도 3).

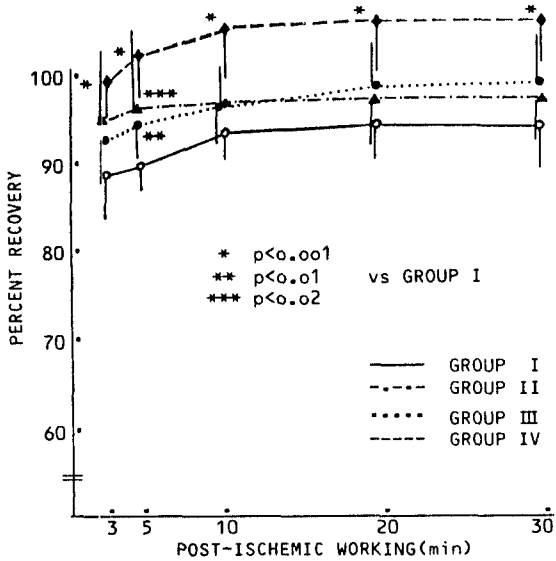


Fig. 3. Percent recovery of heart rate during post-ischemic working period. (mean \pm S.D.)

2) 動脈壓: 본 관류장치에서는 생체와 같은 全身血管抵抗이 배제되어있기 때문에 동맥압중의 평균압과 이완기압은 상대적으로 의미가 적고 수축기 동맥압이 심장의 기능을 더욱 잘 반영하고 있다. 동맥의 수축 기압은 제 1, 2, 3 군에서 큰 차이 없이 대체로 $94 \sim 96\%$ 사이의 회복율을 보이나 PGI_2 군에서는 心停止後 搏出性 灌流 첫 3 분에서 이미 $99 \pm 3.0\%$ ($P < 0.001$)로 회복되어 시간이 경과하여도 다른 군에 비하여 높은치를 유지하였다(도 4).

3) 大動脈流出量: 摘出活動心臟에서 대동맥 유출량은 심근의 機能을 가장 잘 반영하는 수치가 된다. 제 2 군은 1 군에 비하여 통계적으로 유의한 증가는 관찰할 수 없

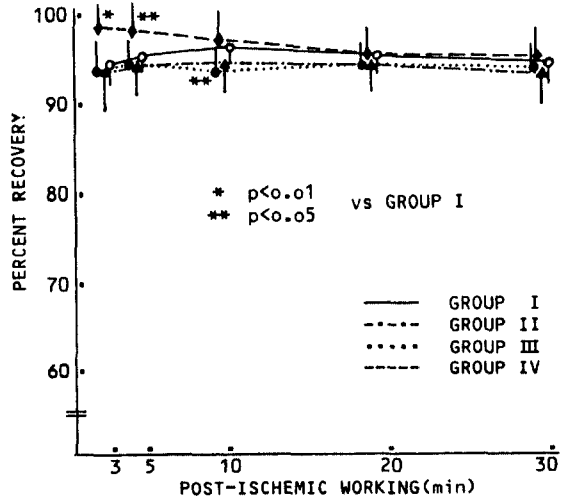


Fig. 4. Percent recovery of peak aortic pressure during post-ischemic working period. (mean \pm SD)

었지만 酸化 心筋麻痺液을 투여했던 제 3 군은 시종일관 유의한 증가를 보였으며 30 분에서 $91 \pm 3.9\%$ ($P < 0.001$)까지 회복되었다. PGI_2 군은 첫 3 분에서 $95 \pm 5.7\%$ ($P < 0.001$)로 좋은 성적을 나타내었고 그후 30 분까지 100% 회복되어 우수한 심기능 회복을 관찰할 수 있었다(도 5).

4) 冠狀灌流量: 대체로 관상혈관저항을 반영하는 관상관류량은 酸化 心筋麻痺液을 사용한 제 3 군에서는 제 1 군과 회복율에 있어서 별다른 변화가 없었고 제 2 군에서 평균 3~7%의 증가를 보였지만 통계적인 유의성은

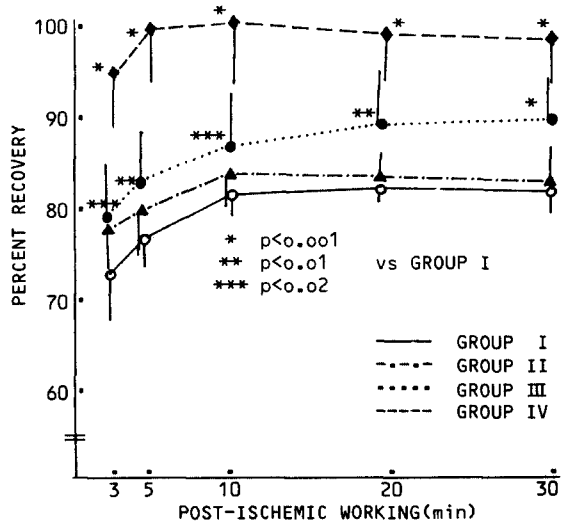


Fig. 5. Percent recovery of aortic flow during post-ischemic working period. (mean \pm SD)

적었다. PGI₂군은 3분에서 96±6.2% (P<0.001)의 회복을 보이고 10분 이후부터는 100%로 상승하였다. PGI₂군에서 관상관류량의 증가는 동맥압의 상승이나 대동맥유출량의 증가도 일부 원인이 되겠으나 이의 관상혈관 확장효과가 주로 반영된 것으로 본다(도6).

5) 心搏出量: 제2군은 제1군보다 평균 4% 정도 회복율이 좋았고 제3군도 이와 유사한 경향을 보였다. 그러나 PGI₂ 투여군은 10분부터 이미 100% 선까지 회복되어 제1군에 비하여 현저한 증가(P<0.001)를 보였다(도7).

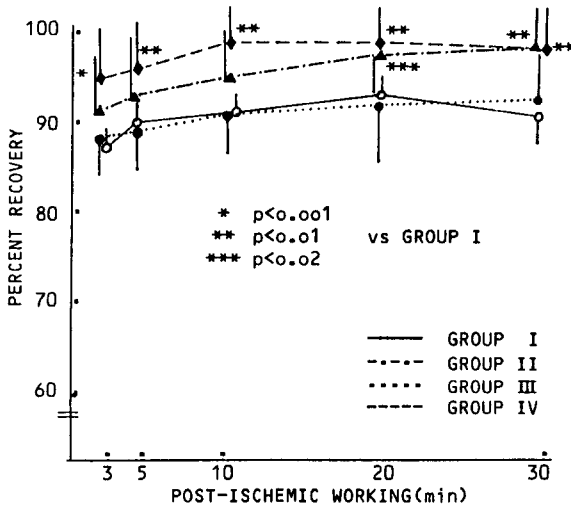


Fig. 6. Percent recovery of coronary flow during post-ischemic working period. (mean ± SD)

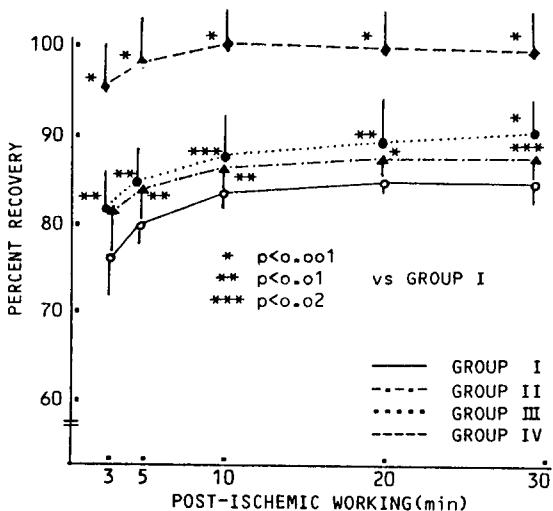


Fig. 7. Percent recovery of cardiac output during post-ischemic working period. (mean ± SD).

6) 1회 心搏出量: 좌심방의 유입(preload)과 동맥의 유출조건(afterload)이 일정하게 고정된 摘出心臟의 관류계에서는 1회 심박출량은 좌심실의 기능을 반영하는 척도가 된다. 제1, 2, 3군에서는 상호간의 유의한 차이도 없고 시간경과에 따른 회복도의 변화도 없었다. 그러나 PGI₂군에서는 3분에 96±3.4% (P<0.001)로 타군에 비하여 유의한 증가를 보였으나 20분 및 30분에서는 94%로서 다소 저하되었다(도8).

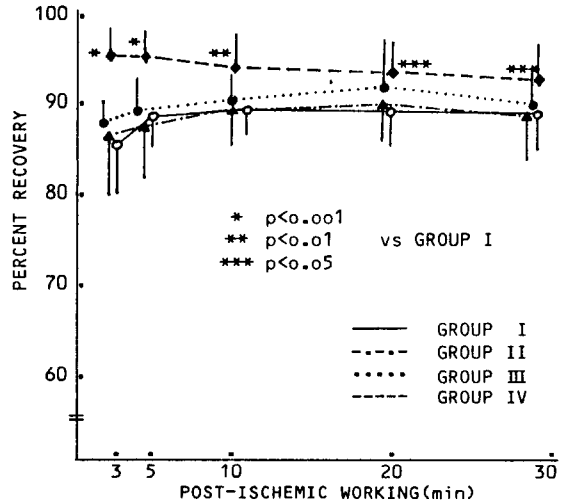


Fig. 8. Percent recovery of stroke volume during post-ischemic working period. (mean ± SD)

7) 1회 心搏出作業量: 제1군과 2, 3군은 상호 회복율이 유사한 경향을 취하고 PGI₂ 투여군에서는 3, 5, 10분에서 95% 이상의 회복을 보였다. 그러나 20분 및 30분에서 다소 감소하는 추세를 나타냈지만 전반적으로 제1군에 비하여 유의한 회복율(P<0.01, P<0.001)을 관찰할 수 있었다(표2).

2. 心筋의 酸素利用度

搏出性 心臟으로 환원한 30분에서 심근의 酸素供給량은 제3군에서 0.99±0.12 ml/min (P<0.05)로서 제1군보다 유의하게 증가하였고 PGI₂의 제4군은 1.22±0.19 ml/min (P<0.001)로 제1군보다 분당 0.37ml의 산소가 더 많이 공급되었다. 이는 PGI₂의 관상혈관 확장효과에 의한 혈류증가의 결과로 해석된다. 酸素消費량은 제3군이 0.72±0.08 ml/min (P<0.05) 그리고 제4군이 0.90±0.13 ml (P<0.01)로서 가장 많은 산소를 활용한 것으로 나타났다(도9).

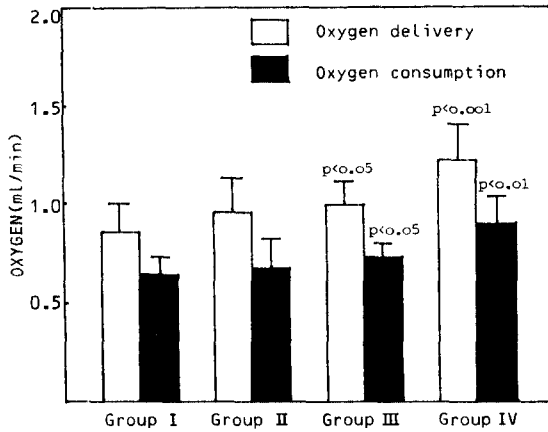


Fig. 9. Myocardial oxygen utilization at 30 minute postischemic working period. The bars represent the SD.

Table 2. Percent recovery of stroke work after ischemic arrest*

	Baseline (gm.cm)	Percent recovery				
		3'	5'	10'	20'	30'
Group I	134.66 ±11.22	82.58 ±4.42	85.38 ±2.99	87.48 ±2.17	87.72 ±2.40	86.95 ±3.34
Group II	135.13 ±16.21	82.63 ±8.09	84.08 ±7.01	87.26 ±3.90	88.08 ±4.24	87.05 ±5.94
Group III	131.57 ±21.79	85.45 ±3.71	87.46 ±2.89	89.40 ±3.49	90.26 ^c ±4.13	89.35 ^c ±3.58
Group IV	137.98 ±18.47	94.68 ^a ±4.00	95.91 ^a ±3.78	94.96 ^a ±4.35	92.95 ^b ±4.71	92.61 ^b ±4.11

* Mean ± standard deviation

a Significance: $p < 0.001$ versus group I

b Significance: $p < 0.01$ versus group II

c No significance

3. 心筋組織의 creatine kinase 變動

心停止後에 재개한 逆灌流 15분간의 creatine kinase 측정에서 제 2군은 27.2 ± 3.72 IU ($P < 0.001$), 제 3군은 25.0 ± 4.19 IU ($P < 0.001$)로 제 1군보다 평균 6~8 IU가량 배출량이 적었다. 그러나 PGI₂ 군에서는 9.3 ± 1.58 IU ($P < 0.001$)로서 타 군에 비하여 현격히 감소되어서 PGI₂의 심근보호효과는 타에 비하여 매우 우수한 것으로 나타났다(도10).

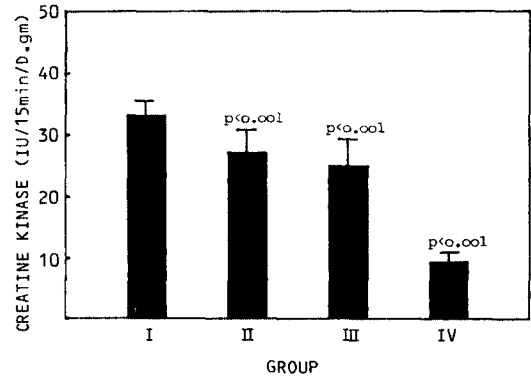


Fig. 10. Creatine kinase leakage following ischemia. Coronary effluent for the 15 minutes of reperfusion was collected for measurement. The bars represent the standard deviation.

4. 心筋의 浮腫

심근의 水分含量은 제 3군이 $83 \pm 0.5\%$ ($P < 0.001$) 이었고 PGI₂를 투여한 제 4군의 경우에는 $81 \pm 0.9\%$ ($P < 0.001$)로서 제 1군 $85 \pm 0.9\%$ 에 비하여 약 4%의 유의한 감소를 관찰할 수 있었다.

심근의 건조무게 gm당 組織水分量은 PGI₂ 투여군에서 4.4 ± 0.26 gm로 제 1군에 비해서 1.1 gm의 수분이 감소되어($P < 0.001$) 제 4군의 心筋浮腫 정도는 다른 군보다 매우 경미한 것으로 나타났다(도11).

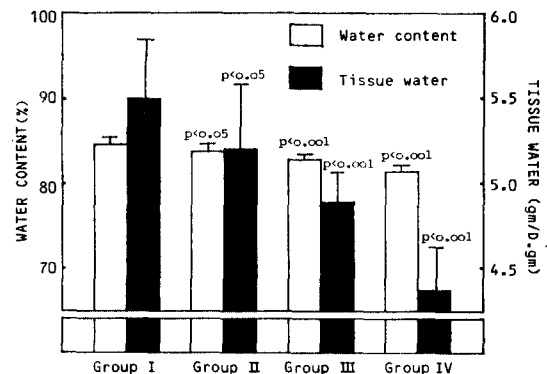


Fig. 11. Myocardial water content and tissue water for each group. The bars represent the standard deviation.

5. 組織學的 所見

광학현미경소견은 제 1군에서 세포질내의 공포변성이 중등도로 보였고(사진 1) PGI₂ 투여군에서는 정상적

인 심근세포의 양상을 보이나 정도의 細胞間質浮腫을 관찰할 수 있었다(사진 2).

전자현미경소견에서 제 1 군은 sarcolemma가 부분적으로 파열되어 있었고 공포변성, 근원섬유의 분해 및 cristae가 손상된 다양한 형태의 mitochondria를 볼 수 있었다(사진 3). 그리고 PGI_2 를 투여한 제 4 군에서는 細胞間結合이 다소 확장되어 있었고 중등도의 지방

적과 공포형성이 관찰되었다(사진 4).

IV. 考 察

Prostaglandins이 인체에서 분비되는 호르몬제의 일종이라는 것은 1934년에 이미 밝혀졌지만 PGI_2 는 1976년 Moncada와 Gryglewski에 의하여 발견¹⁶⁾되었고,



Photo. 1. Photomicrograph of a rabbit myocardium (Group I) showing considerable vacular degeneration of muscle cells. (Hematoxylin and eosin, original magnification $\times 450$)



Photo. 3. Electron micrograph of rabbit myocardium (Group I) showing focal fragmentation of sarcolemma, disruption of myofibrils and pleomorphic mitochondria. (Lead citrate and uranyl acetate stain, original magnification $\times 16,000$)

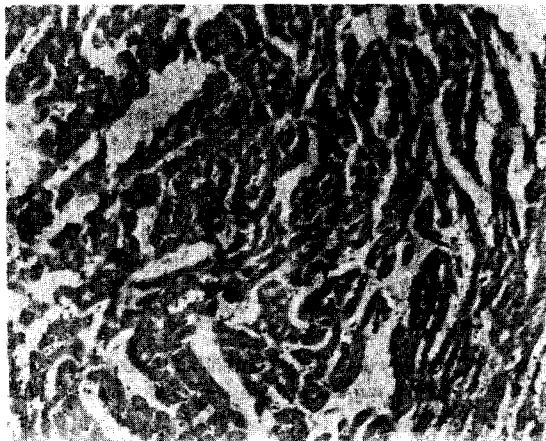


Photo. 2. Photomicrograph of a rabbit myocardium (Group IV) showing nearly normal appearance of muscle cells with slight interstitial edema. (Hematoxylin and eosin, original magnification $\times 40$)

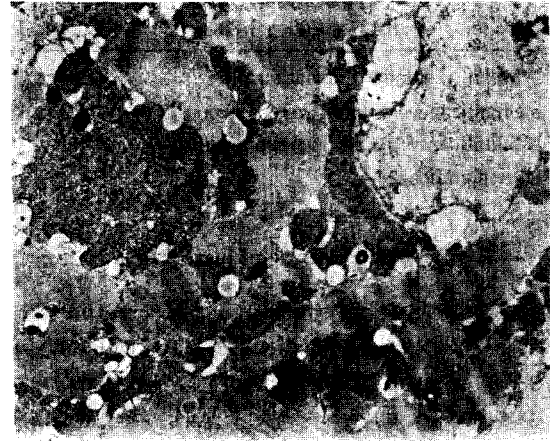


Photo. 4. Electron micrograph of rabbit myocardium (Group IV) showing perinuclear vacuolation and a fair amount of lipid droplets (Lead citrate and uranyl acetate stain, original magnification $\times 11,400$)

이것은 사람이나 동물에서 혈소판의 응집력을 강력히 억제하고 혈관을 확장시키는 작용을 가진 것으로 밝혀졌다.

일반적으로 prostaglandins은 神經性 刺戟이나 조직의 機械的 損傷 혹은 低酸素症 등이 원인이 되어^{17~19)} 세포막내의 phospholipase가 활성화되면서 arachidonic 酸이 형성되어 그로부터 prostaglandins이 합성된다⁹⁾. Arachidonic 酸은 觸媒酵素인 cyclooxygenase에 의하여 cyclic endoperoxide(PGH₂)로 되고 여기에서 수종의 prostaglandins (PGE₂, PGF₂, PGI₂, TXA₂)이 각 조직에서 합성된다. Endoperoxide는 합성효소(synthetase)에 의하여 혈소판내에서는 thromboxane A₂로 되고 혈관의 內皮細胞에서는 PGI₂로 전환된다. Thromboxane A₂는 혈소판의 응집을 촉진하고 혈관을 수축시키는 작용을 하는 반면 PGI₂는 혈관을 확장하고 혈소판내의 cyclic AMP량을 증가시켜서 이의 응집력을 억제하는 효과를 가진다^{10,20,21)}.

대체로 prostaglandins은 이미 합성되어 저장된 상태에서 분비되어 작용하는 것이 아니고 필요할 때마다 그때의 자극에 의하여 해당부위나 주위에서 만들어져 곧 비활성화되는 특이한 국소적 호르몬으로 작용하며 극소량으로도 효과를 보이는 특성을 가지고 있다¹⁸⁾. 대부분의 prostaglandins은 순환혈류를 따라 폐에서 곧 파괴되거나 PGI₂는 폐에서 비활성화되지 않을 뿐더러 필요하면 肺血管內皮에서 혈류를 따라 지속적으로 방출²²⁾되지만 이는 매우 불안정한 합성물이어서 pH 7.4의 정상체온에서 作用半減期는 2~3분에 불과하다⁸⁾. 그러나 pH가 염기성일수록 보다 안정된 상태로 되어 작용 기간은 더욱 길어진다. 본 실험에서 사용한 PGI₂는 미국 Upjohn사에서 제조한 수용성 물질로서 이것은 pH가 산성쪽으로 가면 쉽게 6-keto-PGF_{1α}로 加水分解되고 회석용액의 완충제 농도가 높을수록 작용기간은 더욱 단축된다. 그러나 pH 12.0의 25℃ 용액내에서는 6일 동안 효과가 지속되며 pH를 9.37로 조절한 0.05 mol Tris 용액에 용해하여 0℃에 보관하면 生物學的 作用期間은 약 48시간동안 보존된다²³⁾. 본 실험에서는 PGI₂를 pH 10.0 Immol Tris 용액에 회석하여 0℃에 보관하다가 투여직전에 pH 8.0의 Immol Tris 용액에 재회석하여 사용하므로써 PGI₂의 생물학적 작용기간의 손실을 가급적 방지하였다.

심장에 대한 PGI₂의 약리효과는 매우 중요한 의미를 가지며 특히 心筋虛血態는 심근의 보호적인 차원에서 결정적인 역할을 한다²⁴⁾.

관상혈관의 內皮細胞에서 arachidonic 酸으로부터 합성된 PGI₂는 관상혈관의 평활근을 이완시켜서 강력한 혈관확장효과를 가져올 뿐만 아니라 관상혈관내에서 혈소판의 응집을 억제시킨다. 그러나 혈소판의 arachidonic 酸에서 만들어진 thromboxane A₂는 혈관을 수축시키면서 혈소판의 응집을 촉진하여 관상혈류를 감소시키는 작용을 한다^{7,25,26)}. 동물이나 인체의 심장에 관상혈류가 감소되거나 차단된 경우에는 즉시 그 반응으로 관상혈관의 內皮細胞에서 PGI₂의 합성이 일어나서 곧 그 부위의 혈관이나 側副血管을 확장시키고 또한 혈소판의 응집을 억제하여 혈류량을 증가시킴으로써 산소와 대사물질의 결손을 극복하게 된다²⁷⁾. 이는 매우 중요한 일련의 과정으로서 일종의 심근의 自然防禦的 기전이며 급성 心筋虛血시에는 PGI₂와 thromboxane A₂의 균형에 좌우되어 그 상태가 호전되느냐 또는 악화되느냐가 결정된다고 본다²⁸⁾.

開心術에서 心筋麻痺液으로 心停止를 유도하고 이것을 일정기간 지속시킬 때 低酸素症의 자극에 의하여 관상혈관 자체내에서 PGI₂가 분비되어 어느 정도의 심근 보호효과를 볼 수 있었고²⁹⁾ 또 家兎의 摘出活動心臟에서는 관류 1시간 가량 동안 PGI₂가 분비되는 것을 관찰할 경우도 있다⁷⁾. 그러나 心停止가 다소 계속될 때에는 PGI₂의 생성 자체가 격감하여 심근은 손상 받을 가능성이 더욱 많아진다. PGI₂는 합성되는 대사과정 자체가 산소를 필요로 하며²⁹⁾ 이를 분비하는 관상혈관의 內皮細胞는 虛血에 쉽게 손상 받는 단점을 가지고 있기 때문이다³⁰⁾.

PGI₂가 심장의 血行動態에 미치는 영향은 많이 실험되어서 그 효과가 증명되고 있다. Mehta 등³¹⁾이 개에서 관상동맥을 선택적으로 협착시켜 局所虛血을 유도하고 PGI₂를 투여하여 효과를 관찰한 바에 의하면 심박동수와 동맥혈류는 지속적으로 증가하였으며 동맥압은 경한 하강을 보였고 左心室 末期 弛緩壓은 감소하였으며 또한 관상동맥의 확장과 이의 혈관저항이 감소함을 관찰하였다. Ribeiro 등²³⁾은 실험동물의 관상혈관을 절찰한 후에 PGI₂를 투여하므로써 사망율을 감소시켰으며, Moncada 등⁸⁾은 건강한 지원자에게 PGI₂를 정맥 주사하여서 이완기 혈압의 하강과 심박동수의 증가를 확인하였다.

家兎의 적출심장에서 관류용액의 산소 함량이 저하될 경우에는 prostaglandins이 합성분비되는데 주로 PGI₂가 유리되어서 혈관이 확장되며 관상혈류가 증가되고 심근의 수축력도 경도로 항진되며^{32,33)} 또한 이것은 不整

脈을 억제시키는 효과도 아울러 가지고 있다^{23,28)}. 고양이
의 적출심장에서 PGI₂를 투여한 군에서는 관상 혈류
가 증가되었고 심근의 수축력이 매우 항진된 보고가 있
으며¹³⁾, Aherne 등¹²⁾은 적출후 혈액으로 관류시킨 심장
에서 PGI₂를 투여하여 심근의 혈류증가와 아울러 산소
공급이 향상되었으며 수축기 동맥압의 상승을 관찰하였
다. 본 실험에서 PGI₂를 투여했던 군에서는 동맥압의
회복은 기타 군과 큰 차이가 없었지만 심박동수는 기본
치의 100% 이상을 상회하여 증가시키는 효과를 관찰
했고, 동맥혈류 및 관상혈류는 95% 이상 100% 까지
좋은 회복율을 보였다. 또한 PGI₂ 투여군에서는 심근
의 산소공급이 기타 군보다 많았고 심근의 산소 소비량
도 약간 증가되어 있었다.

동물의 적출심장을 이용한 박출성 관류장치는 좌심실
을 중심으로 좌심방측의 前方負荷 (preload)를 20 cm
H₂O의 압력으로 일정하게 놓고 동맥측의 後方負荷(after
load)를 100 cmH₂O로 고정시켜서 심기능을 관
찰하는 장치이므로 순수한 심장의 반응이나 효과를 관
찰할 수가 있어서 보다 편리하고 정확한 실험결과를 얻
을 수가 있다.

Araki와 Lefer¹³⁾는 상기 실험장치를 이용하여 PG
I₂의 심근세포 보호효과를 관찰하였는 바, 그들은 PG
I₂의 혈관확장효과까지 배제하기 위하여 관상혈류량을
인위적으로 고정하여 일정하게 흘리면서 실험한 결과 P
GI₂가 심근세포에 보호효과를 가지고 있음을 증명하였
다. 즉 PGI₂는 산소공급이 차단된 심근세포에서 嫌氣
性 代謝過程을 통하여 高熱量磷酸의 생산을 항진시켜 에
너지 고갈을 방지하고, 세포내부의 칼슘축적을 억제시켜
서 세포막의 긴장도를 완화하므로써 불필요한 에너지의
소모를 방지한다. 또한 PGI₂는 세포의 lysosome에 안
정성을 부여²⁴⁾하므로써 이의 酵素가 방출되어 심근 세
포가 더욱 손상받는 것을 예방하는데 그 효능은 gluc-
ocorticosteroid보다 훨씬 우수하다고 한다^{34,35)}. 이 상
과 같은 기전으로 PGI₂는 虛血狀態의 심근세포를 보호
하여서 creatine kinase의 배출을 줄이고 심근의 浮腫
을 방지한다¹³⁾. 본 실험에서는 PGI₂ 투여군에서 cr-
eatin kinase의 배출이 기타군보다 훨씬 낮았고 또
한 심근의 浮腫程度도 상대적으로 경미하여 이의 심근
세포 보호효과가 통계학적으로 유의함을 증명하였다.

心停止後 再灌流에 의한 심근의 손상은 펌프 작용이
소실된 세포막을 통하여 갑자기 Na⁺와 Ca⁺⁺이 대량으
로 세포내로 유입되면서 출현한다³⁶⁾. 이때는 세포의 심
한 浮腫과 拘縮이 오고 산소의 활용능력이 현저히 떨어

진다^{37~39)}. 대체로 이런 再灌流損傷은 심근보호가 충분
하지 못한 상태에서 더욱 심각하여 심기능은 급격히 저
하되고 심근에 부종이 오며 심하면 石心(stone heart)
을 초래한다⁴⁰⁾. 본 실험에서는 PGI₂를 心筋麻痺液 주
입때 동시에 점적하고 그리고 心停止後 관류 재개부터
시작하여 계속해서 투여하였다. 기타 군은 심기능이 시
간경과에 따라 점차 회복되는 추세를 보였지만 PGI₂
투여군에서는 심기능이 처음부터 95~100% 회복되어
실험기간동안에 계속 유지되는 것을 관찰하였다. 이는
心停止 직후에 PGI₂를 투여하므로써 再灌流損傷으로부
터 심근을 보호할 수 있는 가능성을 시사하고 있다.

종합하면 본 실험에서 心停止後 PGI₂ 투여군에서 심
기능 회복이 매우 양호했던 것은 PGI₂의 심근세포 보
호효과와 더불어 관상혈류 증가와 심근의 산소 공급 향
상등이 좌심실의 기능회복에 중요한 역할을 하였던 것
으로 평가된다.

V. 要 約

흰색 家兎 40마리를 實驗材料로 하여 摘出 活動心臟
에서 PGI₂의 심근보호효과를 관찰하였다. 心停止는 St.
Thomas Hospital心筋麻痺液으로 유도하여 심근온도를
10℃ 저온으로 60분간 시켰으며 작군은 麻痺液의 투여
회수와 酸素化 및 PGI₂의 점적등으로 분류하여서 心停
止 전과 후의 心機能 回復度를 백분율로 비교하였다.

심근의 酸素利用 및 creatine kinase의 배출량을 관
찰하였고 심근의 浮腫程度를 파악하여 PGI₂의 효과를
종합적으로 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 심박동수는 PGI₂ 투여군에서 회복의 정도가 기
타 군에 비해 우수하여서 PGI₂의 심박동증가효과를 관
찰하였다. 대동맥 유출량은 酸素化 心筋麻痺液을 사용한
제 3군에서 좋은 성적(91±3.9%, P<0.001)을 보였고
PGI₂ 투여군에서는 처음부터 95±5.7% (P<0.001)에
도달하여 계속 100%의 회복율을 보였다. 관상 관류량
은 여타 군에서도 90% 정도의 회복을 보였으나 제 4군
(PGI₂)에서는 96±6.2% (P<0.001)에서 100±6.4
% (P<0.01)사이를 유지하여서 관상관류량의 유의한 증
가를 관찰하였다.

2. 搏出性 灌流로 전환시킨 30분에서 PGI₂ 투여군
의 심근에 대한 酸素供給量(1.22±0.19 ml/min, P<
0.001)과 酸素消費量(0.90±0.13 ml/min, P<0.01)은
다른 군에 비하여 유의하게 증가한 것으로 나타났다.

3. Creatine kinase의 배출량은 PGI₂ 투여군에서

9.3 ± 1.58 IU/15 min (P < 0.001)로서 현저한 감소를 보였고, 심근의 水分含量은 81 ± 0.9% (P < 0.001) 그리고 組織水分量은 심장의 건조무게 gm 당 4.4 ± 0.26 gm (P < 0.001)으로 이들 모두가 통계학적으로 유의하게 감소되었다.

4. 心筋組織의 전자현미경조건에서 心筋麻痺液을 1 회만 투여했던 제 1 군이 sarcolemma의 부분적 파괴, 근원섬유의 분해 및 cristae가 損傷된 다양한 형태의 mitochondria가 출현하여 심한 심근의 손상을 보인 반면 PGI₂ 투여군에서는 심근세포의 보존이 매우 양호하였다.

以上の 결과를 종합할 때 虛血性 心停止에서 PGI₂의 心筋細胞 保護效果는 매우 우수한 것으로 나타났으며 또한 再灌流損傷에도 상당한 효과가 있는 것으로 평가되었다.

REFERENCES

- Buckberg, G.D.: "A 'proposed solution' to the cardioplegic controversy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 77:803-812, 1979.
- Magovern, G.I., Dixon, C.M., and Burkholder, J.A.: Improved myocardial protection with nifedipine and potassium-based cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 82:239-244, 1981.
- Lupinetti, F.M., Hammon, J.W., Huddleston, C.B., Boucek, R.J., and Bender, H.W.: Global ischemia in the immature canine ventricle. Enhanced protective effect of verapamil and potassium. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 87: 213-219, 1984.
- Okamoto, F., Allen, B.S., Buckberg, G.D., Young, H., Bugyi, H., and Leaf, J.: Reperfusion composition: interaction of marked hyperglycemia and marked hyperosmolarity in allowing immediate contractile recovery after four hours of regional ischemia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 91:583-593, 1986.
- Langen, R.A., Wils, J.C., Peduzzi, P.N., et al: Incidence and mortality of perioperative myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation*, 56; suppl 2:54-62, 1977.
- Schaff, H.V., Gerch, B.J., Fisher, L.D., et al: Detrimental effect of perioperative myocardial infarction in late survival after coronary artery bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 88:972-981, 1984.
- DeDeckere, E.A., Nugteren, D.F., and TenHoor, F.: Prostacyclin is the major prostaglandin released from the isolated perfused rabbit and rat heart. *Nature*, 268:160-163, 1977.
- Moncada, S. and Vane, J.R.: Arachidonic acid metabolites and the interaction between platelets and blood-vessel walls. *N. Engl. J. Med.*, 300:1142-1147, 1979.
- Jacobsen, D.C.: Prostaglandins and cardiovascular disease—A review. *Surgery*, 93:564-573, 1983.
- Moncada, S. and Korb, R.: Dipyridamole and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet*, 1;1286-1289, 1978.
- Dusting, G.J., Moncada, S., and Vane, J.R.: Prostacyclin (PGX) in the endogenous metabolite responsible for relaxation of coronary arteries induced by arachidonic acid. *Prostaglandins*. 13:3-11, 1977.
- Aherne, T., Yee, E.S., Collin, G., and Ebert, P.A.: Does prostacyclin (PGI₂) cardioplegic infusion improve myocardial protection after ischemic arrest? *Ann. Thorac. Surg.*, 40:368-373, 1985.
- Araki, H. and Lefer, A.M.: Role of prostacyclin in the preservation of ischemic myocardial tissue in the perfused cat heart. *Circulation Res.*, 47:757-763, 1980.
- Tyers, G.F.O. and Morgan, H.E.: "Isolated heart perfusion technique of rapid screening of myocardial preservation method". *Ann. Thorac. Surg.*, 20:56-65, 1975.
- Neeley, J.R., Rovetto, M.J., Whitmer, J.T., and Morgan, H.E.: Effect of ischemia on function and metabolism of the isolated working rat heart. *Am. J. Physiol.*, 225:651-658, 1973.
- Moncada, S., et al: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibit platelet aggregation. *Nature*, 263:663-665, 1976.
- Needleman, P., Marshall, G.R., and Sobel, B.E.: Hormonal interaction in the isolated rabbit heart: Synthesis and coronary vasomotor effects of prostaglandins, angiotensin, and bradykinin. *Circ. Res.*, 37:802-805, 1975.
- Ferreira, S.H. and Vane, J.R.: Prostaglandins: Their disappearance from and release into the circulation. *Nature*, 216:868-873, 1967.
- Schwartz, B.E., et al: Initiation of human parturition. IV. Demonstration of phospholipase A₂ in the lysosomes of human fetal membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 125:1089-1092, 1976.
- Dusting, G.J., Moncada, S., and Vane, J.R.: Prostacyclin

- (PGX) is the endogenous metabolite of arachidonic acid which relaxes coronary arteries. *Prostaglandins*, 12:3-15, 1976.
21. Ogletree, M.L., Smith, J.B., and Lefer, A.M.: Actions of prostaglandins on isolated perfused cat coronary arteries. *Am. J. Physiol.* 235: H400-H406, 1978.
 22. Gryglewski, R.J., Korbut, R., and Ocotkiewicz, A.: Generation of prostacyclin by lungs in vivo and its release into the arterial circulation. *Nature*, 273:765-776, 1978.
 23. Ribeiro, L.G.T., Brandon, T.A., Hopkins, D.G., Reduto, L.A., Taylor, A.A., and Miller, R.R.: Prostacyclin in experimental myocardial ischemia: Effects on hemodynamics, regional myocardial blood flow, infarct size and mortality. *Am. J. Cardiol.*, 47:835-840, 1981.
 24. Lefer, A.M., Ogletree, M.L., Smith, B.J., Silver, M.J., Nicolaou, K.C., Barnette, W.E., and Gasic, G.P.: Prostacyclin: A potentially valuable agent for preserving myocardial tissue in acute myocardial ischemia. *Science*, 200: 52-60, 1978.
 25. Mehta, J. and Mehta, P.: Status of antiplatelet drugs in coronary heart disease. *J.A.M.A.*, 241:2649-2655, 1979.
 26. Ellis, E.F., Oelz, O., Roberts, L.J., et al: Coronary arterial smooth muscle contraction by a substance released from platelets. Evidence that it is thromboxane A₂. *Science*. 193:1135-1137, 1976.
 27. Berger, H.J., Zaret, B.L., Speroff, L., et al: Regional cardiac prostaglandin release during myocardial ischemia in anesthetized dogs. *Circ. Res.*, 38: 566-571, 1976.
 28. Needleman, P. and Daley, G.: Cardiac and coronary prostaglandin synthesis and function. *N. Engl. J. Med.*, 298:1122-1127, 1978.
 29. Kabina, G.S., La Raia, P.J., Peterson, M.B., et al: Cardiac prostacyclin kinetics during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 88:965-971, 1984.
 30. Kreisel, A. and Schaper, J.: The effect of transient global ischemia on capillaries of human hearts, *Circulation*, 62: Suppl 3:14-21, 1980.
 31. Mehta, J., Nichols, W.W., Mehta, P., Pepine, C., and Conti, C.R.: Effects of prostacyclin on systemic and coronary hemodynamics in dog. *Am. Heart J.*, 102:835-840, 1981.
 32. Needleman, P., Key, S.L., Isakson, P.C., et al: Relationship between oxygen tension, coronary vasodilation and prostaglandin biosynthesis in the isolated rabbit heart. *Prostaglandins*, 9:123-134, 1975.
 33. Nutter, D.O. and Crumly, H.J. Jr.: Canine coronary vascular and cardiac responses to the prostaglandins. *Cardiovasc. Res.*, 6:217-225, 1977.
 34. Carlson, R.P. and Lefer, A.M.: Protection of hypoxic cytotoxicity by glucocorticoid in the liver. *Inflammation*, 1:347-357, 1976.
 35. Lefer, A.M., Sollott, S.J., and Galvin, M.J.: Beneficial action of prostacyclin in traumatic shock. *Prostaglandins*, 17:761-767, 1979.
 36. Follette, D.M., Fey, K., Buckberg, G.D., Helly, J.J., Steed, D.L., Foglis, R.P., and Malney, J.V.: Reducing post-ischemic damage by temporary modification of reperfusate calcium, potassium, pH, and osmolarity. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 82:221-229, 1981.
 37. Jennings, R.B. and Reimer, K.A.: Factors involved in salvaging ischemic myocardium. Effect of reperfusion of arterial blood. *Circulation*, 68: Suppl. 1:25-36, 1983.
 38. Smith G.H., Kent, K.M., and Epstein, S.E.: Contractile damage from reperfusion after transient ischemia in the dog. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 75:452-459, 1978.
 39. Kane, J.J., Murphy, M.L., Bissett, J.K., de Soya, N., Doherty, J.E., and Straub, K.D.: Mitochondrial function, oxygen extraction, epicardial S-T segment changes and tritiated digoxin distribution after reperfusion of ischemic myocardium. *Am. J. Cardiol.*, 36:218-224, 1975.
 40. Cerra, F.B., Lajos, T.Z., Montes, M., and Siegel, J.H.: Hemorrhagic infarction: Reperfusion injury following prolonged myocardial ischemic anoxia. *Surgery*, 78:95-103, 1975.