

잡종견의 심장 이식후 발생한 부정맥의 관찰

박국양* · 홍석근* · 정윤섭* · 백완기* · 이원용* · 유재현* · 김혁* · 서필원*
한재진* · 이영탁* · 박영관* · 홍승록* · 이영균* · 고재곤* · 성시욱* · 김미운*
문현수* · 이상근* · 김건자*

=Abstract=

Sinus Node Dysfunction after Orthotopic Dog Heart Transplantation

Kook Yang Park, M.D.*, Suk Keun Hong, M.D.*, Yoon Seop Jeong, M.D.*, Wan Ki Baek, M.D.*,
Won Young Lee, M.D.*, Jae Hyun Yu M.D.*, Hyuk Kim, M.D.*, Pil Won Suh, M.D.*,
Jae Jin Han, M.D.*, Young Tak Lee, M.D.*, Young Kwan Park, M.D.*, Sung Nok Hong, M.D.*,
Young Kyoon Lee, M.D.*, Jae Kon Ko, M.D.*, Sea Wook Sung, M.D.*, Mi Woon Kim, M.D.*,
Hyun Soo Moon, M.D.*, Sang Kun Lee, Kun Ja Kim, R.N.*

Sinus node dysfunction is common after orthotopic heart transplantation. Electrophysiologic studies have documented a high incidence (46% to 50%) of impaired sinus node automaticity and sinoatrial conduction in the early posttransplantation period. Sinus node dysfunction persists in over 20% of patients and leads to prolonged bradyarrhythmias, including sinus or nodal bradycardia and sinus arrest.

The purpose of this paper was to observe sinus node dysfunction after orthotopic heart transplantation. Ten cardiac recipient dogs were monitored continuously after orthotopic transplantations between unrelated adult mongrel dogs. Crystalloid cardioplegic solution (Choongwoi Cardioplegia #1 solution, 20 ml/kg, K=30 mEq/L) and topical cold (4°C) saline were used for heart preservation. The technique described by Lower and Shumway was used. The donor sinus node was preserved by careful stapling and division of the superior vena cava cephalad to the superior vena caval right atrial junction. The mean ischemic time of the donor heart was 106 minutes (range, 70 to 160 minutes). The standard right atrial anastomotic technique was used in all cases. Electrocardiographic changes were closely observed in all cases and recorded.

Conclusively, the incidence of posttransplantation bradyarrhythmia was relatively high. Various arrhythmia was observed in 7 cases (70%) in early posttransplantation period; sinus bradycardia in one case, episodes of sinus arrest in two cases and junctional rhythm mixed with PVCs in four cases. Further investigation is required to determine the exact cause of the arrhythmias.

(Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1994;27:339-44)

Key words : 1. Sinus node dysfunction
2. Heart transplantation
3. Arrhythmia

* 세종심장병연구소

* Sejong Heart Institute, Puchon shi, Korea

** 본 논문은 해원의료재단, 부천 세종병원 임상 연구비의 지원에 의한 것임

*** 본 논문은 1993년도 제 25차 추계 흉부외과 학술대회에서 구연되었음

통신저자: 박국양, (422-050) 부천시 남구 소사 2동 91-121, Tel. (032) 662-2211, Fax. (032) 665-6783

서 론

심장이식후 동방 결절 기능장애 (sinus node dysfunction) 로 인한 부정맥은 수술후 일시적인 현상까지 포함해서 약 50%에서까지 발생하는 것으로 알려져 있으며 약 20%에서는 지속적인 서맥을 초래한다고 보고되고 있다¹⁻³⁾. 이러한 방실 결절 기능 장애로는 sinus arrest, sinus bradycardia 및 nodal bradycardia 등이 있으며⁴⁻⁶⁾ 보고자에 따라서는 5%에서 16% 까지 영구적 심박동기의 삽입을 필요로 하였다²⁾. 심장이식수술이 방실결절을 전혀 손상시키지 않는 수술임에도 이러한 방실결절의 기능 장애가 발생하는 기전에 대해서는 확실치는 않으나 허혈심근에서 분비되는 purine derivative의 하나인 adenosine이 방실결절의 기능을 저하시키는것으로 알려져 있는데 이식된 심장은 정상 심에 비해 이러한 adenosine에 매우 예민하다는 것이 그 이유의 하나로 의심되고 있다. 최근 Baumgartner 등은 이러한 adenosine을 억제하는 theophylline을 심장이식후 서맥을 보이는 환자들에게 투여 함으로서 영구적 심박동기의 삽입을 16%에서 2.6%로 감소시켰다고 보고 하였다⁷⁾.

세종병원 심장이식팀은 1993년 2월부터 12월까지 10례의 잡종견에서의 정위치 심장 이식실험을 통해 이식팀의 training은 물론 이러한 sinus node 의 dysfunction으로 나타나는 여러가지 rhythm을 관찰해보고자 하였다.

대상 및 수술 방법

1993년 2월부터 1993년 12월 사이에 시행한 10례의 잡종견에서의 심장이식을 대상으로 하였다. 실험에 사용된 동물은 몸무게 15~25 kg 되는 잡종견이었으며 이식수기는 1960년 발표된후 지금까지 심장이식의 표준이 되고 있는 Lower와 Shumway방법을 사용 하였다^{8,9)}. 흉골 정중 절개 (median sternotomy) 또는 흉부외벽절개 (lateral thoracotomy)로 심장을 노출한뒤 박리하였다. 상대정맥은 외측 기정맥 (azygos vein)을 결찰 절단후 동방 결절 (SA node)에서 간격을 두고 기정맥 (azygos vein) 직상부에서 결찰 또는 stapling 하였으며 하대정맥을 절단한 직후 심정지액을 kg 당 20cc로 상행대동맥을 통해 투여하였고 좌심방 부속기 (left atrial auricle tip)을 곧바로 절단하여 좌측 심방및 심실의 감압을 유도하였다. 공여심장 (Donor)의 온혈을 흡인제거하는 동안 얼음절편 (ice-slush)를 이용하여 심장의 국소 냉각을 실시하였으며 심정지액이 다 투여되면 폐정맥, 대동맥, 폐동맥의 순으로 절단하였다. 공여 심장의 적

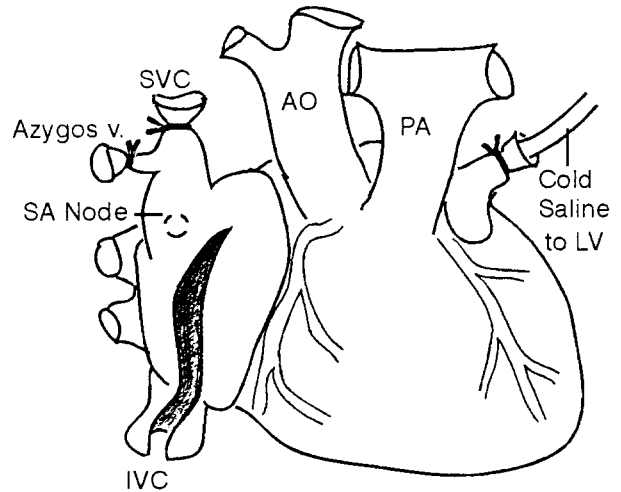


Fig. 1. Harvesting of donor heart. SVC: Superior Vena Cava, Ao: Aorta, PA: Pulmonary Artery, SA: Sino-atrial, IVC: Inferior Vena Cava, LV: Left Ventricle

출후에는 좌심실 후방에 십자형으로 절개를 넣어 4개의 폐정맥을 서로 연결시킨후 동그런 모양으로 마름질 (trimming) 하였 으며 우심방은 하대정맥에서 우심방 부속기 첨 (auricle tip) 방향으로 절개를 가하여 봉합구 (anastomosis cuff)를 만들었다. (Fig. 1) 우폐동맥과 좌폐동맥은 서로 연결절개 하여 마름질 (trimming)하였고 대동맥과 폐동맥사이도 완전히 박리하여 서로 봉합시에 방해가 안되도록 하였다. 이 공여 심장은 냉각식염수로 충분히 씻은후 4℃ 생리식염수에 이식때까지 보존하였다. 심장이식의 수기는 4-0 prolene를 이용한 좌심방, 우심방 봉합후 대동맥, 폐동맥의 순으로 봉합하였으며 폐동맥의 후측 1/2 정도 봉합이 끝날때에 대동맥 혈관 감자를 풀고 관상동맥의 혈류를 재개시켰다 (Fig. 2).

공여 심장의 심정지액으로는 $K^+=30\text{mEq/L}$ 인 중의 심정지액 1호를 사용하였고 (Table 1), 절개 방법으로는 첫째부터 8례까지는 흉골정중 절개를 마지막 2례는 측흉부절개를 사용하였다. 이식후 심장의 크기가 이식전에 비해 커 지므로 인해서 심장의 재건으로 공여견의 심낭편을 절취하여 0.6% gluteraldehyde처리후 보강하였다. 이들 각례에서 심전도는 이식전, 이식직후및 매 30분마다 기록하였으며 심전도의 변화가 있을때는 수시로 바로 기록을 하였다.

면역 억제제로는 수술중 methylprednisolone (Solumedrol®)을 8시간 마다 사용하였고 수술후 24시간이상 생존했던 증례 7, 8 및 증례 10 에서는 사망시까지 cyclosporine 을 IV 로 4 mg/kg로 사용하였다. 모든례에서 수술후 강심

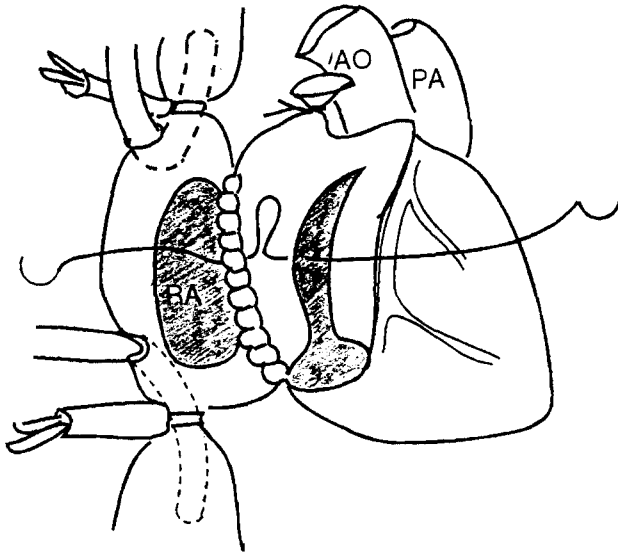


Fig. 2. Transplantation technique: RA anastomosis using 4-0 prolene. AO: Aorta, PA: Pulmonary Artery, RA: Right Atrium

제로 dopamine을 5~10 g/kg/min로 사용하였다.

실험 결과

실험의 결과는 (Table 2)에 요약되어 있다. 공여 심장의 허혈시간은 70 분에서 160분 까지 평균 105분이었으며 피부 봉합후 생존 시간은 0에서 49 시간까지로 평균 17.5시간이었다. 이들의 사망원인을 보면 처음 2례는 술후 출혈로 3번째례는 공여견의 심낭편이 너무 tight하여 폐동맥 압박을 일으키고 이로 인한 우심부전이 사망원인으로 추정되었다. 4번째 례는 동방결절마비 (sinus arrest)로 인공 심박동기를 사용중 이었는데 술후 17시간째 심박동기 전 전지 (battery)소모로 사망하였고 5번째례는 좌심방의 압박이 늦어진 경우로 이것이 원인이되어 술후 폐부종이 지속되어 저산소증으로 사망한 경우며 7번째례는 좌심부전에 의한 폐울혈로 생각되었다. 6번째는 체온을 유지하는 전기 heater의 과다 작용으로 iatrogenic hyperthermia가 되어 사망하였다. 8례와 9례는 각각 호흡기 제거후 extubation을 시도하는 도중 사망하였으며 마지막 10례는 호흡기 제거에는 성공하였으나 extubation후 4시간만에 폐부종으로 사망하였다.

심전도 변화

본실험에서 보인 다양한 심전도소견은 (Fig. 3)에서 보여

Table 1. 종의 심정지액 1호 성분 (per 1 Liter)

성분	함량
NaCl	6.430 g
KCl	1.193 g
CaCl ₂	0.176 g
MgCl ₂	3.253 g
HCO ₃	10 mEq
Distilled Water 적량	

주고 있다. 각례의 심전도 리듬을 살펴보면 규칙적인 동율동 (regular sinus rhythm)외에도 동서맥 (sinus bradycardia), 동빈맥 (sinus tachycardia), 동박동마비 (sinus arrest), 접합부율동 (junctional rhythm) 등으로 다양하였다. 이러한 다양한 리듬은 한례에서 겹쳐서 나타나기도하고 단독으로 출현하기도 하였다. 9번째례에서는 기본적으로는 sinus rhythm을 보이다가 두번에 걸쳐 짧게 심실기의 수축의 소견이 있었다. 전례에서 recipient heart의 동방결기능을 보여주는 p-wave가 donor rhythm에 관계 없이 관찰되었다 (Fig. 3). 10례중 sinus arrest는 2례, sinus bradycardia가 1례, 그외 junctional tachycardia 와 bradycardia가 각각 2례씩 관찰되었고 sinus rhythm은 4례에서 관찰되었다.

고찰

심장이식후 이식된 심장의 맥박수의 변화는 정상심장에 비해 다른점이 몇가지가 있는데 그중 하나는 안정시 기본 맥박수이며 또 하나는 운동시 맥박의 상승정도이다. 이식된 심장의 기본맥박수는 완전 신경차단 (total denervation)에 의해 상승되어 나타나는 것으로 알려져 있으며 운동시 운동량에 따른 맥박수의 증가속도및 최고 맥박수 역시 정상에 비해 감소되어 나타난다고 보고되고 있다¹⁰⁻¹³. 이식된 심장은 수술수기상 당연히 완전 신경 차단이 일어날수 밖에 없기 때문에 미주신경 역시 차단되고 따라서 atropine 주사, 환자의 자세변화, valsalva's maneuver등에 의한 미주신경반응이 소실된다. Carotid sinus massage나 eyeball pressure역시 심장에 영향을 주지 못하며 α -agonist에 의한 고혈압 초래시에도 서맥 반응이 전혀 나타나지 않는다^{14, 15}. 그러나 이식된 심장이라 할지라도 심장내에 위치한 아드레날린 수용체 (adrenergic receptor)의 반응은 정상이어서 epinephrine 등 여러가지 수축촉진제 (inotropics)에는 반응을 보이는 것이 보통이며 부교감 신경의 차단으로 인해 오히려 과잉 반응을 나타내기도 한다¹⁶.

심장이식후 3~4 일후면 대개 사용하던 수축촉진제

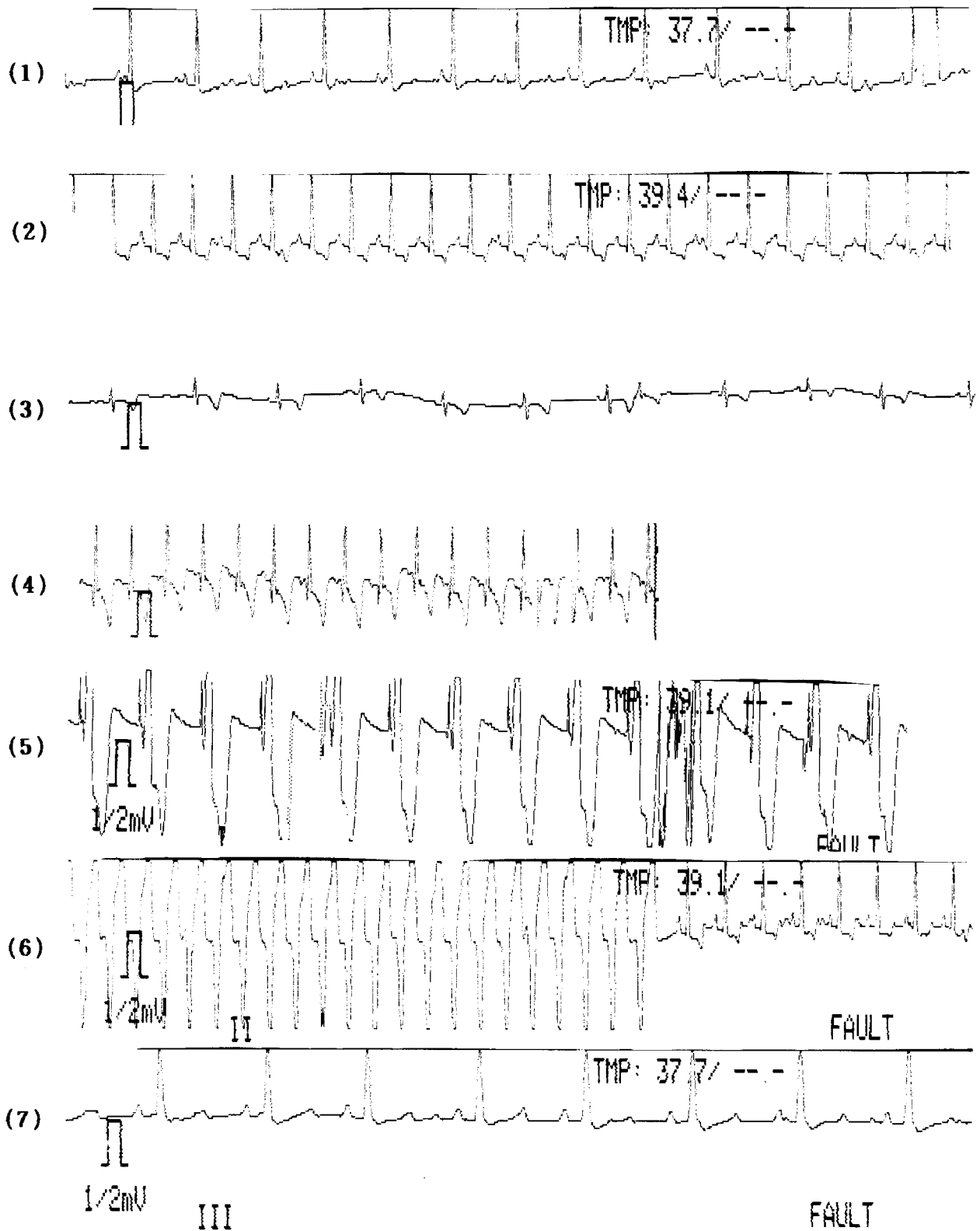


Fig. 3. Various EKG rhythms after heart transplantation. (1) Regular sinus rhythm, (2) Sinus tachycardia, (3) Junctional bradycardia, (4) Nodal tachycardia, (5) Pacemaker rhythm, (6) ventricular tachycardia and sinus rhythm, (7) Sinus bradycardia

Table 2. Summary of Orthotopic Dog Heart Transplantation

Exp#	Date	Donor Heart Ischem. Time	CPB Weaning	Survival	Cause of Death, Rhythm
1	02-27-93	160 min	No	No	Bleeding + Poor LV, JT, PVCs
2	03-13-93	152 min	Yes	2 hour	Bleeding, Sinus
3	03-27-93	132 min	Yes	14 hour	RHF(mechanical compression), JT, Sinus
4	04-10-93	106 min	Yes	17 hour	Failure of pacer battery, SA
5	05-01-93	91 min	Yes	3 hour	Lung edema, JB, SB
6	05-15-93	90 min	Yes	9 hour	Iatrogenic Hyperthermia, JB,
7	06-05-93	70 min	Yes	36 hour	Lung edema, R/O Vol. Overload, SA
8	06-25-93	73 min	Yes	40 hour	Resp. weaning failure, Sinus,
9*	09-25-93	90 min	Yes	5 hour	Resp. weaning failure, Sinus,
10*	12-04-93	99 min	Yes	49 hour	Extubated, Lung edema, Sinus
	Mean	106 min		17.5 hour	

* Legend : Sinus, Sinus rhythm. SA, Sinus arrest. SB, Sinus bradycardia. JT, Junctional tachycardia. JB, Junctional bradycardia.

(inotropics)를 줄이거나 중단하게 되는데 이때 동방결절의 기능손상으로 인해 여러가지 서맥성 부정맥 (bradyarrhythmia) 이 나타나고 인공심박동기의 도움을 필요로 하는 경우가 드물지 않게 보고 되고 있다¹⁻³⁾. 앞서서도 언급한 바와 같이 이중 영구적 심박동기의 부착을 필요로 한 경우는 5%에서 16%까지 보고되고 있다²⁾. Pittsburgh의 Miyamoto 등⁵⁾에 의하면 401명의 심장 이식환자중 부정맥은 35%에서, 이중 분당 60회 이하의 맥박수를 보이는 서맥은 18%에 해당하는 72명에서 발생하였다고 보고 하였다. 이중 17명 (24%) 에서는 서맥이 20일 이상 지속되어 영구적 심박동기를 삽입한 경우였다. 이러한 이식후 서맥의 원인으로는 공여자의 나이, 공여 심장의 수축촉진제 사용유무, 허혈 시간⁵⁾, 수술시 동방결절의 기계적 손상 혹은 혈류차단⁴⁾, 이식된 심장에서 분비된 adenosine의 영향^{7, 17)}, 이식후 수축촉진제의 저하(내인성 혹은 외인성), 거부 반응^{1, 3, 18)} 등이 원인으로 제기되고 있으나 아직 어느 것도 확실치는 않다. 아마도 위의 여러인자들이 복합적으로 작용하여 나타나지 않을까 생각된다^{6, 19)}. 저자들에 의한 본 실험에서는 짧은 길든 5례에서 sinus bradyarrhythmia 가 나타났는데 이의 원인으로는 전예에서 사망시까지 dopamine을 5~15 g/kg/min으로 사용하였기 때문에 수축 촉진제의 부족에 의한 서맥은 아니었다고 보며 또한(Table 2) 에서 볼수있듯이 공여 심장의 허혈시간 과도 무관하다고 판단된다. 해부학적으로 개는 사람과 달리 동방결절로 가는 동맥이 우심방중양을 통과하기 때문에 저자들이 사용했던 modified Lower and Shumway technique으로 문합을 할경우 동방결

절로 가는 혈류가 차단된다는 의견도 있으나 확실히 규명된 바는 없다.

본 실험에서의 최장 생존 기록이 49시간으로 장기 생존 경험이 없어 거부반응의 결과와 부정맥의 관계를 알수 없 다든지 또한 일시적으로 동방결절기능 장애를 보인 레의 장기 관찰추적 결과를 볼수 없는 것이 본 실험의 제한이라고 볼수있겠다. 이들 부정맥의 정확한 원인이나 일부 저자들⁷⁾에 의해 사용되고 있는 치료 약물의 효과등을 알기 위해서는 계속적인 동물실험이 필요하다고 본다.

결 론

세종 심장연구소에서는 1993년 2월부터 1993년 12월까지 10례의 잡종견에서의 정위치 심장이식을 실시하였으며 이식후 심전도상 나타나는 동방결절 기능을 관찰한바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 본 실험에서 보인 다양한 심전도소견은 규칙적인 동율동(regular sinus rhythm)외에도 동서맥(sinus bradycardia), 동빈맥(sinus tachycardia), 동박동마비(sinus arrest), 접합부율동(junctional rhythm) 등으로 다양하였다.
2. 이러한 다양한 리듬은 한례에서 겹쳐서 나타나기도하고 단독으로 출현하기도 하였다.
3. 10례중 처음부터 사망시까지 규칙성 동율동을 보인레는 4례였으며 sinus arrest는 2례, sinus bradycardia가 1례, 그외 junctional tachycardia와 bradycardia가 각각 2례

씩 단독으로 혹은 다른 리듬과 겹쳐서 관찰되었다.

4. 이러한 부정맥의 원인이 될 수 있는 요인중의 하나인 허혈시간과 부정맥의 빈도와는 무관하다고 판단된다.

References

1. Mackintosh AF, Carmichael DJ, Wren C, Cory-Pearce R, English TAH. *Sinus node function in first three weeks after cardiac transplantation.* Br Heart J 1982;48:584-8
2. Heinz G, Ohner T, Laufer G, Gossinger H, Gassic S, Lackocis A. *Demographic and preoperative factors associated with initial and prolonged sinus node dysfunction after orthotopic heart transplantation.* Transplantation 1991;51:1217-32
3. Bexton RS, Nathan AW, Hellestrand KJ, et al. *Sinoatrial function after cardiac transplantation.* J Am Coll Cardiol 1984;3:712
4. DiBase A, Tse TM, Schnittger I, Wexler L, Stinson EB, Valantine HA. *Frequency and mechanism of bradycardia in cardiac transplant recipients and need for pacemakers.* Am J Cardiol 1991;67:1385-9
5. Miyamoto Y, Curtiss EI, kormos RL, Armitage JM, Hardesty RL, Griffith BP. *Bradyarrhythmia after heart transplantation. Incidence, time course, and outcome.* Circulation 1990;82(suppl IV):313-7
6. Jacquet L, Ziady G, Stein K, et al. *Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: prevalence and clinical importance of the observed abnormalities.* J Am Coll Cardiol 1990;16:832-7
7. Redmund JM, Zehr KJ, Gillinov MA, et al. *Use of Theophylline for Treatment of Prolonged Sinus Node Dysfunction in Human Orthotopic Heart Transplantation.* J Heart Lung Transplant 1993;12:133-9
8. Lower RR, Shumway NE. *Studies on the orthotopic homotransplantation of the cardiac heart.* Surg Forum 1960;11:18
9. Copeland JG. *Heart transplantation: modern techniques in surgery- cardiac thoracic surgery.* New York: Futura Publishing Co., Inc., 1984: 66, 1-18
10. Stinson EB, Griep RB, Schroeder JS, Dong E, Shumway NE. *Hemodynamic observations one and two years after cardiac transplantation in man.* Circulation 1972;45:1183
11. Pope SE, Stinson EB, Daughters GT et al. *Exercise response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipients.* Am J Cardiol 1980;46:231
12. Squires RW, Arthur PR, Gau GT, et al. *Exercise after cardiac transplantation: A report of two cases.* J Cardiac Rehab 1983; 3:570
13. Degre SG, Niset GL, De Smet JM, et al. *Cardiorespiratory response to early exercise testing after orthotopic cardiac transplantation.* Am J Cardiol 1987;60:926
14. Shaver JA, Leon DF, Gray S, et al. *Hemodynamic observations after cardiac transplantation.* New Engl J Med 1969;281: 822
15. Beck W, Barnard CN, Schrire V. *Heart rate after cardiac transplantation.* Circulation 1969;40:437
16. Cannom DS, Rider AK, Stinson EB, et al. *Electrophysiologic studies in the denervated transplanted human heart. II: Responses to norepinephrine, isoproterenol and propranolol.* Am J Cardiol 1975;36:859
17. Ellenbogen KA, Thames MD, DiMarco JP, Sheehan H, Lerman BB. *Electro-physiological Effects of Adenosine in the Transplanted Human Heart. Evidence of Supersensitivity.* Circulation 1990;81:821-8
18. Schroeder JS, Berke DK, Graham AT, Rider AK, Harrison DC. *Arrhythmias after cardiac transplantation.* Am J Cardiol 1974;33:604-7
19. Mason JW, Harrison DC. *Electrophysiology and electropharmacology of the transplanted human heart.* In: Narula OS, ed. *Cardiac Arrhythmias: Electrophysiology Diagnosis and Management.* Baltimore: Williams and Wilkins, 1979;69-81