

Adenosine을 함유한 심정지액의 심근보호 효과

이 호철* · 정 태 은* · 이 동 협* · 이 정 철* · 한 승 세* · 김 규 태** · 이 광 윤*** · 권 오 철***

=Abstract=

Protective Effects of Adenosine-enriched Cardioplegic Solution in Ischemic Myocardium

Ho Cheol Lee, M.D.* , Tae Eun Jung M.D.* , Dong Hyun Lee, M.D.* , Jung Cheul Lee, M.D.* ,
Sung Sae Han, M.D.* , Kyu Tae Kim, M.D.** , Kwang Youn Lee, M.D.*** , Oh Cheul Kwoun, M.D.***

Ischemic myocardial damage is inevitable to cardiac surgery. Myocardial damage after initiation of reperfusion through the coronary arteries is one of the most important determinants of a successful surgery. Adenosine is a potent vasodilator, and is also known to induce rapid cardioplegic arrest by its property of antagonizing cardiac calcium channels and activating the potassium channel. Thus, we initiated this study with adenosine to improve postischemic recovery in the isolated rat heart. We tested the hypothesis that adenosine could be more effective than potassium in inducing rapid cardiac arrest and enhancing postischemic hemodynamic recovery. Isolated rat hearts, connected to the Langendorff apparatus, were perfused with Krebs-Henseleit buffer and all hearts were subjected to arrest for 60 minutes. Three groups of hearts were studied according to the composition of cardioplegic solutions: Group A (n=10), adenosine 10mmol/L+potassium free modified St. Thomas cardioplegia: Group B (n=10), adenosine 400mol/L+St. Thomas cardioplegia: Group C(control, n=10), St. Thomas cardioplegia. Adenosine-treated groups (group A & B) resulted in more rapid cardiac arrest than control group (C) ($p < 0.01$). There was greater improvement in recovery of coronary blood flow at 20 and 30 minutes of reperfusion in group A and at 20 minutes in group B when compared with control group ($p < 0.01$). Recovery of systolic blood pressure at 10 minutes after reperfusion in group A and B was significantly superior to that in group C ($p < 0.01$). Recovery of dp/dt at 10 minute after reperfusion in group A was also significantly superior to group C ($p < 0.05$). Group A and B showed better recovery rates than control group in aortic blood flow, cardiac output, and heart rate, but there were no statistical differences. CPK levels of coronary flow in group A were significantly low ($p < 0.01$). We concluded that adenosine-enriched cardioplegic solutions have better effects on rapid cardiac arrest and postischemic recovery when compared with potassium cardioplegia.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 29: 199-207)

Key words : 1. Adenosine triphosphate
2. Reperfusion Injury
3. Myocardial Protection
4. Cardioplegic solutions

* 영남대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Toracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Yeungnam University

** 경북대학교 의과대학 흉부외과학교실

** Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Kyungpook National University

*** 영남대학교 의과대학 약리학교실

*** Department of Pharmacology, College of Medicine, Yeungnam University

본 논문은 1993년도 제25차 추계 흉부외과학술대회에서 구연되었음

논문접수일: 95년 8월 1일 심사통과일: 95년 10월 10일

통신저자: 이호철, (706-030) 대구광역시 남구 대명동 317-1, Tel. (053) 620-3515, Fax. (053) 626-8660

서 론

심장수술에 있어서 허혈성 심정지는 거의 필연적인 과정이지만, 이로 인한 심근의 손상은 술 후의 이환 및 사망의 주 원인으로 심장수술의 성패를 결정하는 가장 중요한 요소 중의 하나이다. 그동안 허혈성 심정지 중에 심근을 보호하는 여러가지 방법들이 연구, 개발되어 왔음에도 불구하고 허혈성 손상은 여전히 어려운 문제로 남아있다. 허혈로 인한 심근손상은 술 후 심장으로의 관류가 재개될 때 심근의 비가역성 괴사를 초래함으로써 심장에 형태학적, 기능적, 그리고 대사적인 장애를 일으키게 된다. 즉, 재관류손상의 결과로 심근의 부종, 세포내 칼슘 축적, 고에너지 인산(ATP) 및 당원(glycogen)의 고갈, 그리고 심근의 산소 및 기질의 이용능력저하 등의 현상이 나타나고 결국 혈역학적인 수행능력이 감소하게 되는 것이다¹⁻⁴. 재관류손상을 예방하는 측면에서 볼 때, 허혈-재관류로 이어지는 기간동안 적절한 대사균형을 이루는 것이 심근보호를 증진시키는데 필수적이며, 특히 ATP를 보존하는 것이 심근보호의 주 목표가 되어왔다. ATP는 세포의 안정성과 기능에 큰 영향을 끼치며 심장수술 후 ATP회복이 되지않는다는 것은 비가역성 손상을 의미하는 것이다.

Adenosine은 강력한 혈관확장제로서 칼슘통로(calcium channel)에 길항하고 칼륨통로(potassium channel)를 활성화시키는 기능을 가진다. 따라서 동방 및 방실결절(SA & AV node) 과 심근의 수축력을 억제시키고, 칼륨의 세포막 통과를 촉진시켜서 빠른 심정지를 유도함으로써 심근 내의 ATP 보존에 도움을 줄 수 있게된다⁵⁻⁷. 아울러 허혈성 심정지시 필연적으로 발생하는 AMP, adenosine 의 이화작용의 결과로 ATP의 생성이 원활하지 않게 되는데, 이때 ATP의 전구물질인 adenosine 이 공급된다면 ATP의 생성에 매우 유리할 것으로 생각된다.

저자는 심장 수술에 널리 사용되고있는 고농도 칼륨의 St. Thomas 심정지액, 여기에 저농도의 adenosine(400 mol/L)을 첨가한 심정지액, 그리고 칼륨을 배제한 St. Thomas 심정지액에 고농도의 adenosine(10mmol/L)을 첨가한 심정지액들을 사용하여, 첫째, adenosine을 함유하는 심정지액이 기존의 칼륨 심정지액에 비해서 얼마나 빨리 심정지를 시킬 수 있는가? 둘째, adenosine 함유 심정지액으로 심정지를 유발시킨 심장이 심장기능의 회복면에서 유리한 점이 있는가? 셋째, 만약 adenosine이 효과적이라면 칼륨을 함유하고 있는 기존의 심정지액에 adenosine을 첨가한 것과, 심정지액에서 칼륨을 배제하고 adenosine만 단독으로 첨가하여 사용한 것 중 어느 것이 유리한가를 알

Table 1. Composition of the modified St. Thomas Hospital cardioplegic solution

Component	Concentration (mmol/L)
Sodium chloride	110.0
Potassium chloride	16.0
Calcium chloride	1.2
Sodium bicarbonate	10.0
pH	7.8
Osmolarity (mOsmol/kg H ₂ O)	324.0

아보기 위해 본 실험을 실시하였다.

연구재료 및 방법

1. 연구재료

Adenosine은 Sigma사(St. Louis, MO, USA)제품을 사용하였고, St. Thomas 심정지액(Table 1) 및 Krebs-Henseleit (KH) 완충액은 Sigma사에서 구입한 성분으로 제조하였다.

2. 실험방법

본 실험에서는 350~450gm의 Sprague-Dawley계 흰 쥐를 사용하였고, 이들에 사용한 심정지액의 종류에 따라 St. Thomas 심정지액에서 칼륨을 배제하고 고농도의 adenosine(10 mmol/L)을 첨가한 심정지액을 사용한 군(A군), 칼륨을 함유하고있는 St. Thomas 심정지액에 저농도의 adenosine(400 mol/L)을 첨가한 심정지액을 사용한 군(B군), 그리고 대조군으로 adenosine의 첨가를 하지않은 기존의 St. Thomas심정지액을 사용한 군(C군)의 3군으로 나누어 각각 10마리씩 실험을 하였다. 이들에게 먼저 헤파린 100IU/100gm을 복강 주사하고, 30분 후 경부탈골 상태에서 즉시 양측 폐장과 심장을 적출하여 약 4°C의 KH 완충액에 담근 후, 폐장 및 주위조직을 제거하고 대동맥에 삽관을 하였다. 삽관된 대동맥을 Langendorff 장치에 연결하여 80cmH₂O의 압으로 즉시 관류하였고, 심장이 비작업성 박동을 하고있는 동안 좌심방에 삽관을 하고, 폐동맥에 절개를 가한 후 순환장치에 연결하였다. 이때 사용한 관류액은 pH 7.4의 KH 완충액으로서, 구성은 NaCl 118 mmol/L, KCl 4.7 mmol/L, CaCl₂ 2.5 mmol/L, KH₂PO₄ 1.2mmol/L, MgSO₄ 1.2mmol/L, NaHCO₃ 25mmol/L, 그리고 D-glucose 11mmol/L 였다. 관류액의 온도는 37°C로 유지하였고 95% O₂와 5% CO₂의 혼합가스를 통과시켜서 사용하였으며, 심장은 이중벽에 가두어 온도유지를 하였다. 15분간 비작

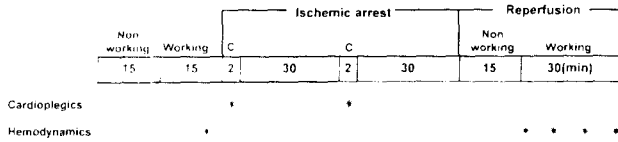


Fig. 1. Protocol of the experiment. Hemodynamic measurements consist of heart rate, coronary and aortic blood flow, cardiac output, systolic blood pressure, and dp/dt. They were measured at the 5min prior to initial administration of cardioplegia as a base level and at the 1, 10, 20, and 30 min of working period after reperfusion.

Table 2. Percent recovery of heart rate

Group	Pre-arrest (rate/min)	Percent recovery			
		Reperfusion			
		1 min	10 min	20 min	30 min
A	275 ± 17	92.0 ± 8.4	98.9 ± 4.4	99.6 ± 8.7	96.0 ± 8.9
B	265 ± 20	90.9 ± 9.3	97.0 ± 5.6	99.2 ± 2.3	100.4 ± 4.7
C	276 ± 27	93.8 ± 5.4	94.6 ± 5.6	94.9 ± 5.2	92.0 ± 6.8

업성 박동 후에 작업성으로 전환시켜서 다시 15분간 유지한 후, 대동맥관류를 차단하고 50cmH₂O의 압력으로 2분간에 걸쳐서 4°C의 심정지액을 주입하여 심정지를 유발시켰다. 이때 심장은 4°C 생리식염수에 담구어서 저온상태를 유지하였으며, 30분이 경과 후 다시 심정지액을 주입하여 30분간 심정지를 연장시켰다. 이 때 A군에서는 고농도의 adenosine에 의한 심장의 부작용을 방지하기 위해서 심정지액 투여 후 저온의 KH 용액 소량을 관상동맥에 관류시켜 씻어주었다. 총 약 1시간의 심정지 후 KH 완충액을 이용한 관류를 재개시켜 15분간의 비작업성 심박동을 시킨 후, 다시 작업성으로 전환시켜 30분간 표본을 채취하고 관찰한 후 관류를 종결하였다(Fig. 1).

3. 성적 측정

각 군 간의 비교를 위한 성적으로는 심정지액 주입에 따른 심정지 유발시간, 재관류 중의 심박수, 관상동맥 관류량, 대동맥 관류량, 심박출량, 수축기동맥압, dp/dt, 재관류시의 CPK치, 그리고 마지막으로 재관류를 종결한 심장의 수분함유비 등을 측정하였다.

이 중 혈액학적 요소들은 심정지 5분전의 작업성박동 중에 먼저 대조치를 측정해놓고, 재관류 후 작업성박동의 1분, 10분, 20분, 그리고 30분에 각각을 측정하여 심정지

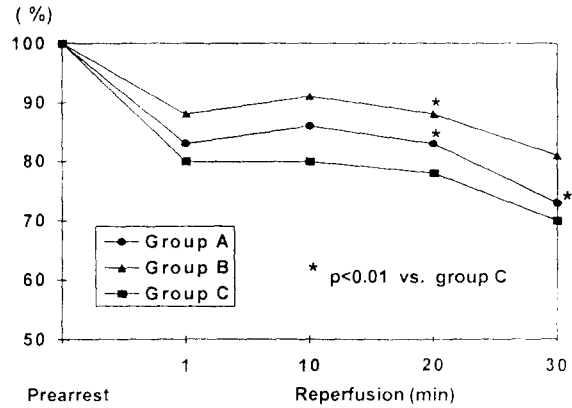


Fig. 2. Percent recovery of coronary blood flow.

Table 3. Percent recovery of coronary blood flow

Group	Pre-arrest (ml/min)	Percent recovery			
		Reperfusion			
		1 min	10 min	20 min	30 min
A	17.6 ± 2.9	83.0 ± 7.7	86.4 ± 9.5	83.0 ± 10.3*	73.3 ± 7.3*
B	15.3 ± 2.1	87.6 ± 6.2	90.8 ± 11.4	87.6 ± 14.5*	81.0 ± 14.6
C	16.2 ± 2.3	79.6 ± 10.9	80.2 ± 9.8	77.8 ± 14.2	69.8 ± 11.9

* : p<0.01 versus group C.

전의 수치에 대한 회복율을 구하여 서로 비교하였다. 심정지 유발시간은 심정지액 주입 후 완전한 심정지가 일어날 때 까지의 시간을 측정하였고, 심박수, 수축기동맥압 그리고 dp/dt의 측정을 위해서는 Narco Biosystem사의 physiograph(model : MK IV-P)를 이용하여 심박동을 기록하였다. 관상동맥 및 대동맥의 관류량은 1분 동안 관상동맥 및 대동맥을 통하여 배출되는 관류액을 모아서 양을 측정하였고, 심박출량은 관상동맥 및 대동맥의 관류량을 합산하여 구하였다. CPK치 역시 재관류 후 작업성박동의 1분, 10분, 20분, 그리고 30분 때에 1분간의 관상동맥 관류액을 채취하여 측정하였다. 심장의 수분함유비는 실험을 끝낸 후의 wet 심장의 무게를 측정한 후, 이것을 100°C 오븐에 24 시간동안 건조시킨 다음 무게를 측정하여 (wet weight-dry weight)/dry weight의 백분율로 나타내었다.

4. 결과 분석

각군간의 비교는 ANOVA test 를 거친후 Scheffe test 를 이용하여 A, B군과 C군(대조군)의 통계학적 유의성을 검정하였다.

Table 4. Percent recovery of aortic blood flow

Group	Pre-arrest (ml/min)	Percent recovery			
		Reperfusion			
		1 min	10 min	20 min	30 min
A	22.3 ± 3.87	71.7 ± 11.7	83.0 ± 13.1	80.7 ± 13.9	69.5 ± 9.3
B	19.6 ± 3.61	68.9 ± 11.6	78.1 ± 13.6	81.6 ± 15.7	71.9 ± 15.5
C	19.4 ± 5.60	60.8 ± 17.4	70.6 ± 20.0	68.0 ± 23.1	59.8 ± 23.8

Table 5. Percent recovery of cardiac output

Group	Pre-arrest (ml/min)	Percent recovery			
		Reperfusion			
		1 min	10 min	20 min	30 min
A	39.9 ± 5.7	75.4 ± 8.1	84.5 ± 7.6	81.0 ± 12.9	71.2 ± 8.3
B	34.9 ± 3.9	77.1 ± 14.1	83.7 ± 9.8	84.2 ± 13.0	75.9 ± 12.6
C	35.5 ± 5.7	69.6 ± 13.0	75.2 ± 13.1	72.7 ± 17.6	64.5 ± 17.5

결 과

1. 심정지역 투여 후 심정지까지의 시간

대조군(C군)에서 10.4 ± 4.3초의 비교적 긴 시간이 소요된 반면 A군은 4.2 ± 1.2초로 가장 짧았고, B군은 7.1 ± 2.0초가 걸려서 adenosine 군(A군 및 B군)이 대조군에 비해서 심정지 유발시간이 짧았다. A,B군과 대조군 사이에는 통계학적인 유의성이 있었다(p<0.01).

2. 심박동수

심박동수의 회복은 A군에서 재관류 20분때 99.6%, B군에서는 30분때 100.3%, 그리고 대조군에서는 20분때 94.9%의 최고 회복율을 나타내어서, adenosine군이 대조군에 비해서 회복정도가 높았으나 통계학적인 의의는 없었다(Table 2).

3. 관상동맥 관류량

관상동맥 관류량은 전 군에서 재관류 10분 때 가장 높은 회복율을 보였고 이 후에는 차차 감소하는 경향을 보였다. A군에서는 재관류 20분때 와 30분때, B군에서는 재관류 20분때의 회복율이 대조군에 비해서 유의하게 높았다(p<0.01)(Table 3 및 Fig. 2).

4. 대동맥 관류량

대동맥 관류량은 A군과 대조군에서 재관류 10분때 각각

Table 6. Percent recovery of systolic blood pressure

Group	Pre-arrest (ml/min)	Percent recovery			
		Reperfusion			
		1 min	10 min	20 min	30 min
A	83.5 ± 3.3	81.9 ± 8.7	86.7 ± 6.0*	85.5 ± 11.0	79.5 ± 8.4
B	86.4 ± 6.4	82.6 ± 5.1	90.7 ± 4.6*	89.5 ± 4.8	83.7 ± 6.0
C	87.1 ± 6.7	77.0 ± 4.2	82.8 ± 6.0	81.6 ± 7.7	75.9 ± 5.5

* : p<0.01 versus group C.

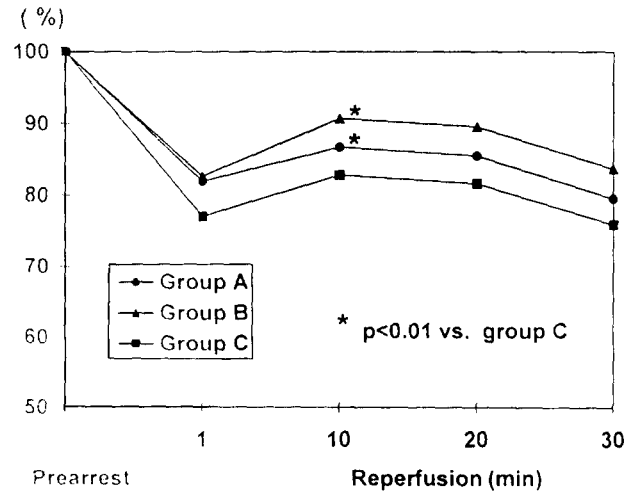


Fig. 3. Percent recovery of systolic blood pressure.

83%와 71% 그리고 B군에서는 20분때 82%의 최고 회복율을 나타내었다. Adenosine군이 대조군에 비해서 회복정도가 높았으나 각 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 4).

5. 심박출량

전 군에 걸쳐 재관류 10분때 각각 84%, 84% 그리고 75%의 가장 높은 심박출량회복율을 보였으나 각 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 5).

6. 수축기동맥압

전 군에 걸쳐서 재관류 10분때 각각 86.7%, 90.7% 그리고 82.8%의 가장 높은 회복율을 보였으며 이 후 거의 비슷한 비율로 감소하는 경향을 보였으며, A군과 B군이 재관류 10분때 대조군에 비해서 유의하게 높았다(p<0.01)(Table 6 및 Fig. 3).

7. dp/dt

수축기 동맥압의 시간에 따른 순간적인 변화를 나타내

Table 7. Percent recovery of dp/dt

Group	Pre-arrest (ml/min)	Percent recovery			
		Reperfusion			
		1 min	10 min	20 min	30 min
A	1,880 ± 256	76.0 ± 19.4	92.2 ± 20.4*	88.3 ± 20.4	84.4 ± 18.5
B	1,935 ± 273	71.4 ± 10.8	88.8 ± 10.5	89.2 ± 11.1	84.0 ± 11.2
C	1,908 ± 269	67.0 ± 7.5	75.1 ± 14.9	79.5 ± 21.0	73.4 ± 10.4

* : p<0.05 versus group C.

Table 8. Changes of CPK during reperfusion (IU/L)

Group	Reperfusion			
	1 min	10 min	20 min	30 min
A	7.9 ± 3.4	5.8 ± 2.8*	5.9 ± 2.8*	5.6 ± 3.7*
B	7.1 ± 2.2	6.3 ± 2.2	6.2 ± 2.7	6.9 ± 3.9
C	8.7 ± 1.6	9.2 ± 2.2	9.3 ± 2.4	10.8 ± 2.6

* : p<0.01 versus group C.

Table 9. Percentage of water content after reperfusion

Group	Wet (gm)	Dry (gm)	Water Content
A	1.29 ± 0.18	0.20 ± 0.027	84.5%
B	1.48 ± 0.21	0.21 ± 0.03	85.8%
C	1.52 ± 0.18	0.20 ± 0.03	86.8%

는 dp/dt는 A군에서 재관류 10분때 92.2%의 가장 높은 회복을 나타내었고, B군과 C군에서는 20분때 각각 89.2%와 79.5%의 최고 회복율을 나타내었다. adenosine 군이 대조군에 비해서 전반적으로 높은 회복을 나타내었으나 A군의 10분때에서만 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.05) (Table 7 및 Fig. 4).

8. 재관류동안의 CPK치 변화

A군에서 재관류 10분, 20분, 30분때 대조군의 비하여 유의하게 낮았으며 (p<0.01), 전체적으로 대조군의 CPK치가 다른 두 군에 비해서 다소 높게 측정되었다 (Table 8 및 Fig. 4).

9. 심근내 수분함유량

실험을 끝낸 후의 심장에 있어서의 수분함유량은 A군이 84.5%, B군이 85.8% 그리고 대조군이 86.8%로 각 군 간에 유의한 차이가 없었다 (Table 9).

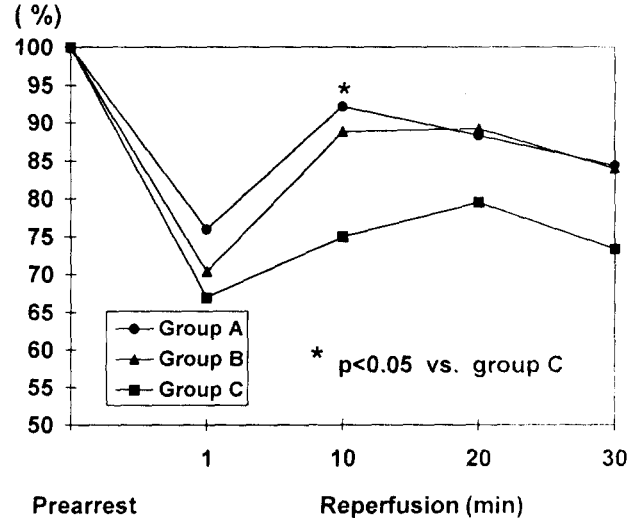


Fig. 4. Percent recovery of dp/dt.

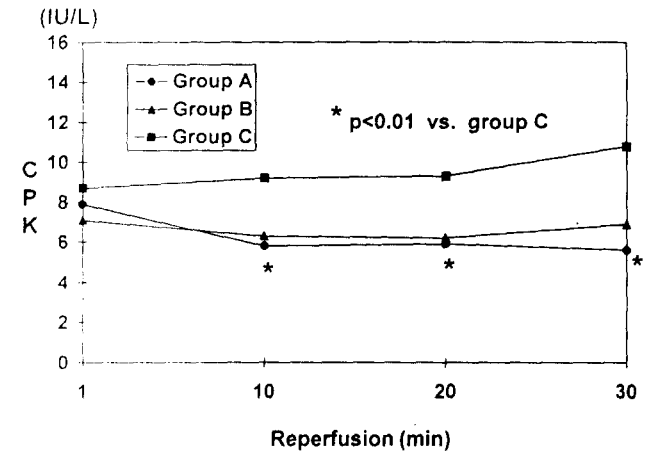


Fig. 5. Changes of CPK during reperfusion.

고찰

심장 수술시 심정지가 이루어지면 심근은 허혈상태에 빠지게 되며, 이어서 조직의 산소가 고갈되고 효율이 낮은 혐기성 대사로 전환하게 된다. 그리고 허혈상태에서 일어나는 심근의 수축때문에 ATP의 비축분이 소모되고, ATP 생성이 저하되어 조직의 ATP치가 급격히 감소하게 되며, 결국 허혈성 심근손상으로 이어지게 된다. 관상동맥의 재관류가 시작되면서 다양한 형태의 손상으로 나타나게 되는데, 재관류손상의 기전과 병인에 대해서는 아직 확실히 알려져 있지 않지만, 이와 관련된 인자들로서는 ATP의 생

성과 이용능력의 저하, 부적절한 심근의 관류, 유리기 손상(free radical injury) 및 칼슘 대사의 이상 등이 있다¹⁻⁴⁾. 이들 중 ATP의 보존은 특히 중요한데, 허혈-재관류로 이어지는 기간동안 적절한 대사균형을 이루는 것이 심근의 손상을 방지하며, 세포의 안정에 ATP가 큰 역할을 하기 때문이다. 허혈때 발생하는 adenine nucleotide의 감소는 nucleotide 저장소에서 신생 및 재생에 의한 경로와 salvage 경로의 2가지를 통하여 보충되는데, 전자는 진행이 매우 늦은 반면 후자는 adenosine의 rephosphorylation에 의한 방법이기 때문에 더욱 빠르고 효과적으로 ATP를 재생할 수 있다. 따라서 외인적으로 adenosine을 공급하여 주고 심근세포가 이것을 충분히 이용할 수 있는 조건을 만들어 준다면 심근보호 및 기능 회복에 매우 유리할 것으로 여겨진다. 이외에도 adenosine의 효과는 많은 것이 알려져 있는데 크게 2가지 시기로 나누어 살펴보면 먼저 허혈상태에서는 칼슘통로를 직접 억제하여 동방결절을 억제시키며, glycolysis를 증진시키고, ATP에 민감한 칼륨통로를 활성화시켜 세포의 과분극을 조장한다. 한편 재관류 시기에는 호중구와 혈소판을 억제하고, 허혈 후의 고조된 교감신경의 항진을 약화시키며, 심근 수축력을 억제하여 산소요구량을 감소시킴으로써 재관류손상을 최소화하는 능력이 있다^{4, 8-10)}. 본 실험의 결과, adenosine을 함유한 심정지액이 기존의 칼륨 심정지액에 비해서 허혈심장의 기능 회복에 더욱 유리하였음을 알 수 있었다. 심정지 유발시간의 비교를 보면, St. Thomas 심정지액에서 칼륨을 배제하고 고농도의 adenosine(10mmol/L)을 첨가한 심정지액을 사용한 군과, 칼륨을 함유하고 있는 St. Thomas 심정지액에 저농도의 adenosine(400mol/L)을 첨가한 심정지액을 사용한 군에서 단지 4.2초 및 7.5초의 빠른 심정지가 유발되어, adenosine을 첨가하지 않은 기존의 St. Thomas 심정지액을 사용한 군 보다 훨씬 우월하였는데, 이는 adenosine의 용량과 비례하여 칼륨의 투과성이 증가하여 심방과 동방결절의 조직에 과분극을 유발함으로써 심장의 활동 전위압(action potential)을 억제하여 방실전도 차단을 유발하고¹¹⁾, 칼슘 유입의 저하로 인하여 심근수축 촉진효과가 감소하기 때문이라고 알려져 있다. 그리고 adenosine은 용량에 비례하여 칼륨의 세포막통과를 증진시키기 때문에 고농도 사용시 심정지 기능은 증진될 수 있으나 장기간 노출시는 재관류 후에도 지속적인 방실차단이 발생할 수 있다. 따라서 고농도 심정지액의 관류 후에는 adenosine이 포함되지 않은 액으로 씻어내는 것이 유리한 것으로 되어있다¹²⁾. 완벽하고 빠른 심정지 유발은 심근내의 에너지 보존과 심기능 회복에 매우 유리한데, Schubert 등¹³⁾은 이를 위해서

adenosine 심정지액의 효과를 강조하였으며, 현재 널리 사용되고 있는 저체온법과 고칼륨 심정지액의 혼용에 대한 단점을 지적하였다. 즉, 첫째, 허혈성 심정지동안 심방의 전기적 활동이 조금씩 지속하며 둘째, 고농도의 칼륨은 회복기 동안 ATP치를 감소시키고 셋째, 심정지가 상대적으로 늦다는 것인데 이 결과 지속적인 ATP의 소모가 발생하므로 이런 혼용은 최적의 심근보호를 주지 못한다고 하였다¹³⁾. 그리고 칼륨과 adenosine의 혼용시, 심정지는 매우 빨랐으나 혈액학적인 회복은 개선되지 않았는데, 이유는 고농도의 K⁺에 의해서 세포막이 탈분극(depolarization)되는 반면, adenosine에 의해서는 과분극(hyperpolarization)이 되기 때문일 것이라고 추측하면서 adenosine 단독 투여가 혼용보다 더욱 좋다고 하였다¹²⁾. 한편, adenosine의 투여가 허혈상태의 심장에서 ATP의 파괴를 방지하며, 재관류시는 ATP 생성을 가속시킨다는 가설은 널리 알려져 왔다. Takeo 등¹⁴⁾은 저산소 상태의 토끼 심장에서 adenosine을 투여한 결과 ATP와 creatine phosphate치가 증가되었다고 하였고, Wyatt 등¹⁵⁾은 adenosine이 첨가된 심정지액을 사용하여 허혈시킨 후에도 ATP의 보존이 잘 되었으며, 이는 허혈동안 ATP의 분해가 방지된 결과라고 하였다. Adenosine이 ATP의 이화대사(catabolism)를 감소시키는 기능은 재관류손상의 중요한 인자인 산소 유리기(oxygen free-radical)의 생성을 억제하는 효과도 얻게 되는데, 그 까닭은 과산화 유리기(superoxide free-radical)가 ATP의 대사물인 hypoxanthine이 xanthine oxidase에 의해서 xanthine으로 전환하는 과정에서 형성되기 때문이다^{10, 16)}. 따라서 adenosine은 ATP의 파괴를 방지함으로써 에너지를 보존할 뿐 아니라 재관류 손상의 중요한 원인요소의 생성을 억제하는 효과도 가지는 것이다. 그러나 ATP치의 유지가 adenosine에 의해서 허혈동안 ATP의 파괴가 감소된 결과인지 재관류 후 ATP의 회복이 증진된 결과인지에 대해서는 논란이 있는데, Bolling 등¹⁸⁾은 허혈 중의 ATP 감소에 대한 adenosine의 효과는 없었으며 재관류 때 adenosine 군에서 매우 빠른 ATP 회복이 관찰 되었다고 하였다. ATP 및 ATP 전구물질의 이화대사는 심장의 허혈 동안 지속적으로 진행되며 이 결과 재관류 때 기질(substrate)의 부족으로 ATP의 재생에 제한을 주기 때문에 기질인 adenosine의 공급은 기능의 회복에 큰 효과를 줄 수 있다. 많은 연구자들이^{4, 7, 17)} adenosine이나 hypoxanthine의 공급은 ATP 형성에 매우 유효하다고 보고하는 반면, Reibel과 Rovetto는 단순히 adenosine만을 공급하여서는 이것이 adenosine deaminase(ADA)에 의해서 inosine으로 쉽게 분해되어 ATP 재생을 촉진시키지 못하기 때문에 aden-

osine의 이화대사를 방지하는 효소를 같이 공급해야 한다고 하였다.

그래서 내인성 adenosine을 증가시킬 목적으로 adenosine deaminase inhibitor인 erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenosine hydrochloride(EHNA)효소를 투여하는 연구들이 진행되고 있다. Silverman 등¹⁹⁾은 60분 간의 허혈 후에 adenosine 단독 사용군 및 EHNA와의 혼용군 모두에서 허혈을 일으키기 전의 ATP치와 비슷하게 유지되었다고 하였다. 한편, ATP의 외인성 투여도 시도 되었으나 이것이 세포막을 통과하지 못하며, 세포막에 있는 ATPase에 의하여 파괴되기 때문에 효과적인 방법이 못된다고 하였다.

본 실험에서 심장기능의 회복정도는 adenosine 군이 칼륨 심정지액을 사용한 대조군 보다 전반적으로 우월하였으며, St. Thomas 심정지액에서 칼륨을 배제하고 고농도의 adenosine(10mmol/L)을 첨가한 심정지액을 사용한 군과 칼륨을 함유하고 있는 St. Thomas 심정지액에 저농도의 adenosine(400mol/L) 첨가군 사이에는 별 차이가 없었다. 관상동맥 관류량의 회복율은 adenosine군에서 더욱 우수하였는데, 이는 adenosine이 강력한 관상동맥 확장 기능을 가지며, 혈류의 자동조절 기능을 가진 매개체로서의 역할을 하기 때문일 것이라고 여겨진다. Adenosine은 심장에 산소의 공급이 부족할 때 심근 세포로부터 유리되어 관상동맥의 저항을 감소시키고 혈류를 증가시킴으로서 심근을 보호하는 역할을 가지기 때문에 이의 공급은 허혈 상태에서 매우 효과적이라고 할 수 있다. 재관류 손상의 한 요소로서 나타나는 no-reflow 현상²⁰⁾은 활성화된 호중구에 의한 혈관 폐쇄와 혈관내피세포의 손상과, 저산소상태의 내피세포에서 분비되는 혈관수축제의 영향 등에 의해서 유발되고 관상동맥의 혈류량이 격감되는데, 이때 adenosine은 강력한 혈관 확장의 기능 외에도 호중구의 기능을 억제하여 혈관내피세포의 손상을 감소시킴으로써 관상동맥의 관류를 유지해 주는 역할을 하게 된다²⁰⁾. 그러나 내인적으로 형성되는 adenosine의 양으로는 허혈과 재관류로 인한 독성 효과를 충분히 방지할 수 없기 때문에 고농도의 adenosine을 투여할 필요성이 있는 것이다⁴⁾. 이외에도 adenosine은 재관류때 일어나는 혈소판의 응집을 방해함으로써 microthrombosis를 예방하는 기능도 가진다²¹⁾. 그리고 Saldanha 등²²⁾은 칼륨의 농도가 높을수록 혈관내피세포의 기능장애가 심해진다고 하였고, 실제로 고농도의 잔류 칼륨에 의한 혈관근육의 수축이 가능하기 때문에 고농도의 칼륨 심정지액의 사용이 미세혈관의 관류를 나쁘게 할 수 있다.

대동맥 관류량과 심박출량에 있어서도 adenosine군의 회복이 우월하였으며, 특히 수축기 동맥압과 dp/dt의 회복

은 adenosine 군에서 유의하게 높았는데, 이는 호전된 심근보호의 결과를 가장 실질적으로 반영한다고 하겠다. 재관류손상이 심한 심장에서는 심근세포내의 칼슘(Ca^{++}) 유입 및 심근대사의 장애의 결과로 심근세포의 이완력이 떨어지고, 시간에 따른 압력의 변화 능력도 감소하게 되어 결국 저심박출증을 초래하게 된다. Bolling 등¹⁸⁾은 재관류시 adenosine 군에서는 이완기 경직(diastolic stiffness)치가 더욱 감소하였고, 좌심실의 확장기말 압력이 대조군에 비해서 낮게 유지되었다고 하였는데, 이는 본 실험에서의 양호한 dp/dt의 회복과 유관할 것으로 생각되었다

재관류 동안의 CPK치 변화는 고농도 adenosine군에서 의미있게 감소하여 심근보호 상태를 간접적으로 보여준다고 여겨진다. 그러나 허혈 및 재관류손상으로 인한 세포의 부종 정도를 비교하기 위해서 측정된 심근의 수분함유비는 각 군 간에 유의한 차이가 없었는데, 심근세포의 부종은 혈류의 적절한 분산을 방해하고 심근의 수축력을 감소시키기 때문에 이것의 방지에 각별한 주의를 요한다. 이를 위해서는 먼저 최상의 심근의 보호를 함으로써 혈관의 안정성을 도모하는 것인데, 앞서 언급한 바와 같이 adenosine의 사용이 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 이외에 심정지액의 관류압을 너무 높이지 말며, 이온 조성을 적절히 하여 세포내의 나트륨 축적을 방지하고, 적당한 삼투압 및 교질삼투압을 유지해야 한다¹⁴⁾. Adenosine의 적정 용량에 대해서는 논란이 많은데, Bolling 등¹⁸⁾은 adenine nucleotide의 보존효과는 100~400mol/L, 그리고 심기능의 회복은 200mol/L까지의 용량에서 양에 비례하여 증가하였다고 하였으며, 다른 보고들^{11, 23)}에 의하면 1~10mmol/L의 용량에서 심근보호를 증진시켰다고 하였다. 그리고 Schubert 등¹²⁾은 adenosine 10mmol/L 단독 사용군이 칼륨 단독이나 두가지의 혼용사용군에 비하여 심정지시간이 짧고 심기능회복도 우수하였다고 하였다.

결론적으로 adenosine의 허혈심장에 대한 작용은 매우 다양한데, 특히 빠른 심정지를 유발시키고, 심근의 고에너지를 유지시킴으로서 재관류손상을 방지하여 결국 심기능의 회복에 많은 도움을 준다. 그리고 임상에 적용할 경우에는 심장수술 환자, 특히 재관류손상의 가능성이 많은 환자를 위한 좋은 방법이 될것으로 생각된다.

결 론

허혈성 심정지 이 후 심장으로의 관류가 재개될 때 발생하는 재관류손상은 심근보호의 측면에서 가장 중요한 요소이다. 따라서 허혈-재관류로 이어지는 기간동안 적절한

대사균형을 유지하여 ATP를 보존하는 것이 심근보호의 주 목표가 되어왔다. 이에 저자는 강력한 혈관확장제이면서 칼슘통로에 길항하고 칼륨통로는 활성화 시키는 작용을 가진 adenosine을 첨가사용하여, 이의 심근보호 효과를 기존의 고농도 칼륨 심정지액과 비교한 결과 adenosine을 함유한 심정지액이 기존의 potassium 심정지액에 비하여 보다 빠른 심정지를 유도하였고, 심장의 회복에 더욱 유리한 결과를 보여주었다. 그리고 St. Thomas 심정지액에서 칼륨을 배제하고 고농도의 adenosine(10mmol/L)을 첨가한 심정지액을 사용한 군(A군)과 칼륨을 함유하고 있는 St. Thomas 심정지액에 저농도의 adenosine(400mol/L)을 첨가한 심정지액을 사용한 군(B군) 간에는 의미있는 차이를 발견할 수 없었다. 따라서, 재관류 손상의 위험성이 높은 심장환자의 수술에 있어서 adenosine이 첨가된 심정지액의 사용은 좋은 장점을 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. Greenfield RA, Swain JL. *Disruption of myofibrillar energy use: Dual mechanisms that may contribute to postischemic dysfunction in stunned myocardium.* Circ Res 1987; 60: 283-9
2. Stahl LD, Weiss HR, Becker LC. *Myocardial oxygen consumption, oxygen supply/demand heterogeneity, and microvascular patency in regionally stunned myocardium.* Circ 1988; 77: 865-72
3. Garlick PB, Davies MJ, Hearse DJ, Slater TF. *Direct detection of free radicals in the reperfused rat heart using electron-spin resonance spectroscopy.* Circ Res 1987; 61: 757-60
4. Ely SW, Berne RM. *Protective effects of adenosine in myocardial ischemia.* Circ 1992; 85: 893-904
5. Thornton JD, Liu GS, Olsson RA, Downey JM. *Intravenous pretreatment with A1-selective adenosine analogues protects the heart against infarction.* Circ 1992; 85: 659-65
6. Vinten-Johansen J, Cordell AR. *Experimental and clinical aspects of myocardial preservation.* Cardiac Surgery: State of the art reviews. Philadelphia, 1992; 6: 315-49
7. 박승규, 박병률, 성시찬, 정황규. *흰쥐의 허혈심장에서의 adenosine의 심근보호 효과에 관한 연구.* 대흉외지 1990; 23: 1090-106
8. Belardinelli L, Linden J, Berne RM. *The cardiac effects of adenosine.* Prog Cardiovasc Dis 1989; 32: 73-97
9. Toombs CF, McGee DS, Johnston WE, Vinten-Johansen J. *Myocardial protective effects of adenosine: Infarct size reduction with pretreatment and continued receptor stimulation during ischemia.* Circ 1992; 86: 986-94
10. Olafsson B, Forman MB, Puett DW, et al. *Reduction of reperfusion injury in the canine reperfusion by intracoronary aden-*

osine: Importance of the endothelium and the no-reflow phenomenon. Circ 1987; 76: 1135-45

11. Belardinelli L, West GA. *Cardiac electrophysiological effects of adenosine.* In: de Jong JW, ed. *Cardiac energy metabolism.* Dordrecht: Nijhoff 1988: 93-104
12. Schubert T, Vetter H, Owen P, Reichart B, Opie LH. *Adenosine cardioplegia: Adenosine versus potassium cardioplegia: Effects on cardiac arrest and post-ischemic recovery in the isolated heart.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98: 1057-65
13. Ferguson TB, Smith PK, Lofland GK, Holman WL, Helms MA, Cox JL. *The effects of cardioplegic potassium concentration and myocardial temperature on electrical activity in the heart during elective cardioplegic arrest.* J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 92: 755-65
14. Takeo S, Tanonaka K, Miyake K, et al. *Adenine nucleotide metabolites are beneficial for recovery of cardiac contractile force after hypoxia.* J Mol Cell Cardiol 1988; 20: 187-99
15. Wyatt DA, Ely SW, Lasley RD, et al. *Purine-enriched asanguineous cardioplegia retards adenosine triphosphate degradation during ischemia and improves postischemic ventricular function.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 771-8
16. Chambers DE, Parks DA, Patterson G, Roy R, McCord JM, Toshida S, Parmley LF, Downey JM. *Xanthine oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischemia.* J Mol Cell Cardiol 1985; 17: 145
17. Ely SW, Mentzer RM, Lasley RD, Lee BK, Berne RM. *Functional and metabolic evidence of enhanced myocardial tolerance to ischemia and reperfusion with adenosine.* J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 90: 549-56
18. Bolling SF, Bies LE, Bove EL, Gallagher KP. *Augmenting intracellular adenosine improves myocardial recovery.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 469-74
19. Silverman NA, Kohler J, Feinberg H, Levitsky S. *Beneficial metabolic effects of nucleoside augmentation on reperfusion injury following cardioplegic arrest.* Chest 1983; 83: 787-92
20. Engler RL, Dahlgren MD, Peterson MA, Dobbs A, Schmid-Schonbein GW. *Accumulation of polymorphonuclear leukocytes during 3-h experimental myocardial ischemia.* AM J Physiol 1986; 251: H93-H100
21. Kitakaze M, Hori M, Sato H, Takashima S, Kitabakake A. *Endogenous adenosine inhibits formation of microthromboembolism in ischemic myocardium (abstract).* Circulation 1990; 82 (suppl III): III-276
22. Saldanha C, Hearse DJ. *Coronary vascular responsiveness to 5-hydroxytryptamine before and after infusion of hyperkalemic crystalloid cardioplegic solution in the rat heart.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98: 783-7
23. de Jong JW, van der Meer P, van Loon H, Owen P, Opie LH. *Adenosine as adjunct to potassium cardioplegia: Effect on function, energy metabolism, and electrophysiology.* J Cardiovasc Surg 1990; 100: 445-54

=국문초록=

Adenosine을 함유한 심정지액의 심근 보호 효과 심장 수술에 있어서 허혈성 심정지는 거의 필연적인 과정이며 이로 인한 재관류후의 심근 손상은 심장 수술의 성패를 결정하는 가장 중요한 요소중의 하나이다. Adenosine은 강력한 혈관 확장제이며 칼슘통로에 길항하고 칼륨통로를 활성화 시점으로 빠른 심정지를 유도하여 허혈성 심정지후 회복을 향상시킨다. Adenosine 이 칼륨보다 빠른 심정지를 유도하고 허혈성 심정지후 혈액학적 회복을 향상시키는데 효과적이라는 가설을 검증하기위해 흰쥐의 심장을 Langendorff 장치에 연결하고 Krebs-Henseleit 완충액으로 관류 시킨후 심근 마비액을 이용하여 60분간 심정지를 시켰으며 심근 마비액은 구성에 따라 3군으로 분류하였다. A군(n=10), 칼륨을 함유하지 않은 St. Thomas 심정지액에 adenosine 10mmole/L 을 첨가. B군(n=10), 칼륨을 함유한 St. Thomas 심정지액에 adenosine 400 mol/L 을 첨가. C군(n=10), 기존의 St. Thomas 심정지액. Adenosine 을 함유한군(A군과 B군)은 대조군(C군)에 비해 빠른 심정지를 유발하였다($p < 0.01$). 관상동맥 관류량은 대조군과 비교하여 A군에서는 재관류 20분과 30분에 B군에서는 재관류 20분에 증가가 있었다($p < 0.01$). 수축기 동맥압은 A군과 B군에서 재관류 10분에 향상이 있었다($p < 0.01$). dp/dt는 A군에서 재관류 10분에 증가가 있었다($p < 0.05$). A군과 B군은 대동맥 관류량, 심박출량, 심박수에서도 C군에 비해 좋은 회복율을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다. CPK 치는 A군에서 낮게 측정 되었다($p < 0.01$). 이상의 결과로 보아 adenosine 을 함유한 심정지액이 기존의 칼륨 심정지액에 비하여 빠른 심정지를 유도하였고 심장의 회복에 더욱 유리한 결과를 보여 주었다.