

단기간의 심근허혈이 심근보호에 미치는 영향

-적출 쥐 심장의 연구-

전 영 진*·이 인 성*·김 연 수*·최 영 호*·김 광 택*
김 형 목*·김 학 제*·이 건**

=Abstract=

Effect of Global Ischemic Preconditioning After Cardioplegic Arrest -Langendorff Isolated Heart Study-

Young Jin Cheon, M.D. *, In Sung Lee, M.D. *, Yeon Soo Kim, M.D. *, Young Ho Choi, M.D. *
Kwang Taik Kim M.D. *, Hyoung Mook Kim, M.D. *, Hark Jei Kim, M.D. *, Gun Lee, M.D. **

Ischemic preconditioning is known to have protective effect on myocardial function at prolonged ischemic insult but the mechanism of the effect is not clearly known. The effect of the preconditioning on the global ischemia using cardioplegic solution is not well known.

To evaluate the effect of global myocardial preconditioning on the functional recovery after cardioplegic arrest and two hours of hypothermic storage, we used the isolated rat heart and two hours cardioplegic arrest time at 0°C.

In the experimental group(n=10), after baseline functional data was obtained, ischemic preconditioning was induced with 1 min of global normothermic ischemia for three times before the arrest period. In the control group(n=10), hearts underwent no ischemic preconditioning. After 2 hrs of cardioplegic arrest and storage in the 0°C cardioplegic solution reperfusion was done and hemodynamic data were collected at post-reperfusion 20 min.

Heart with ischemic preconditioning showed improved functional recovery at post reperfusion 20 min in peak developed pressure and dP/dT. In percent change of the peak pressure, preconditioning group showed 93.20±15.7% recovery rate compared to baseline data, and control group showed 67.3±15.6% recovery rate. In percent change of the dP/dT, control group showed 54.7±18.2% recovery rate and preconditioning group showed 78.1±15.1% recovery rate. Percent changes in heart rate and coronary flow showed no significant difference between two groups and there was no significant differences in amount of cardioplegic delivery between groups.

Our data suggest ischemic preconditioning may have protective effect on recovery state after cardioplegic arrest and 2 hr ischemic storage of isolated rat heart and its mechanism is not related to the amount of the cardioplegic delivery amount.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:95-101)

Kew word: 1. Myocardial ischemia
2. Myocardial protection

* 고려대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Medical College, Korea University

** 포천중문의과대학 분당차병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Pundang Cha General Hospital, College of Medicine, Pochon Cha University

논문접수일: 96년 12월 30일 심사통과일: 97년 2월 12일

책임저자 : 전영진, (136-709) 서울특별시 성북구 안암동 1가 126-1, 고려대학교 의과대학 흉부외과학교실.

(Tel) 02-920-5436, (Fax) 02-928-8793

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

심근의 허혈상태가 계속되는 경우에는 일정한 시간까지는 가역적인 변화가 와서 결과적으로 재관류시에 심근 기능의 저하가 오는데 이를 심근기절(myocardial stunning)라 하고 심근의 관류량이 회복된 후에도 기능부전은 일정한 시간동안 지속되며 허혈기의 시간이 길어져서 일정한 시간이 지나면 심근세포의 비가역적인 변화가 와서 심근의 괴사가 오기 시작한다^{1,2)}.

이러한 허혈 상태가 반복되는 경우에 그 효과가 축적된다고 생각되었으나 일단의 연구결과에서 반복적인 심근의 허혈시에 세포내의 고에너지 인산기의 손실이 누적되지 않는다는 것이 발표된 후^{3,4)} 1986년 Murry 등은 짧은 기간의 심근 허혈상태가 반복이 되는 경우에 허혈상태에 의한 심근 기능의 손상이 축적되지 않고 오히려 먼저 온 허혈상태에 의하여 심근 세포가 일종의 조건화 상태가 되어 허혈에 견디는 힘이 증가하여 후에 장시간의 허혈이 오는 경우에 허혈에 의한 심근의 손상을 줄일 수 있다고 하여 이를 허혈 조건부여(ischemic preconditioning)라고 발표한 바 있다⁵⁾. 이러한 허혈 조건부여의 심근 보호효과는 장시간의 허혈상태에서 심근의 괴사의 범위를 줄이거나 허혈후 재관류시의 부정맥의 발생 빈도를 줄이는 등의 효과에서 입증된 바가 있으며 그 효과가 지속되는 시간에 대해서도 60분에서 120분 정도가 지나면 효과가 없어지는 것으로 여러 연구를 통해 밝히고 있다⁶⁾.

어떠한 기전을 통하여 이러한 효과가 발생하는지는 그 동안에 이러한 조건부여의 기전 및 임상적 응용을 밝히기 위하여 많은 연구결과가 발표되었으나 아직도 정확한 기전은 잘 알려지지 않고 있으며 실제로 밝혀진 기전에 대해서도 실험동물간의 차이나 조건의 차이를 들어 많은 논란이 있고 연구방법에 따라서는 허혈 조건부여의 심근 보호효과가 부정되기도 한다⁷⁾. 그 동안의 연구는 주로 일시적인 관상동맥의 결찰을 이용하여 심근의 경색의 범위를 보거나 재관류시 부정맥의 발생빈도 혹은 심근 손상의 지표가 되는 대사산물 등을 보는 등의 방법을 이용하였으며 허혈조건에 있어서는 장기간의 전체적인 허혈을 주는 방법보다는 부분적인 허혈을 이용한 연구가 주로 이루어 졌으며 심근 보호액을 이용한 허혈에 대해서는 별다른 연구가 없었다.

1994년 Illes 등은 이러한 심근의 허혈 조건부여를 저온 심근보호액을 이용한 심정지의 경우에 응용하여 심근보호액을 이용한 심정지의 경우에도 재관류시 심근기능의 회복에 효과가 있다는 실험을 적출 토끼 심장 모델을 이용하여 발표한 바 있다⁸⁾. 이들에 의하면 2시간 30분의 심근보호액을 이용한 심정지후의 재관류시에 허혈 조건부여를 준 군에서 주

지 않은 군보다 회복율이 좋은 것으로 발표하였으며 그 기전에 대하여는 여러 가지의 기전을 제시하였던 바 있다.

저자 등은 비슷한 조건을 준 후 이러한 허혈 조건부여가 심근보호액을 이용한 심정지시의 허혈에서도 도움을 줄 수 있는 지 여부와 줄 수 있다면 그 기전은 어떤 것인지 알고하고자 일차 실험을 시행하였으며 그 기전에 대한 연구는 계속 연구를 확대하여 임상적인 적용을 할 수 있도록 하기 위하여 실험을 계획 하였다.

대상 및 방법

1. 연구재료 및 실험기구

실험 재료로는 몸무게가 200 g에서 400 g 사이의 Sprague-Dawley계 흰 쥐를 암수 구별 없이 사용하였다.

실험기구는 Hugo-Sachs사의 Langendorff model 818을 이용하였으며 Jeio Tech사의 Model WBC 1520A항온 순환기를 이용하여 관류액의 온도를 일정하게 유지하였다. 결과의 기록은 GRASS사의 Physiograph를 이용하여 측정하였다.

2. 실험 방법

실험동물은 혈전에 의한 결과의 부정확성을 배제하기 위하여 Heparin을 체중 100 g당 500 unit를 복강 내에 주사후 15 분 정도의 시간을 기다린 후 pentothal sodium 5 mg/100 g의 용량으로 복강내 주사하여 마취를 하였다.

심장의 적출은 흉골좌우로 개흉하여 흉골을 거상 한 후 37.3℃의 온도로 95%의 산소와 5%의 탄산가스로 포화된 변형 Krebs용액으로 채워진 동맥관을 상행 대동맥에 삽입한 후 심장을 적출하여 Langendorff 관류장치(Hugo-Sachs Elektronik, Germany)에 연결하였다.

관류는 비작업성 순환을 유지하였으며 관류압은 95 cmH₂O를 유지하였고 온도는 37.3℃를 유지하였다.

관류에 사용한 Krebs용액의 조성은 NaCl(6.90 gm/L), KCl(0.35 gm/L), Glucose(2.00 gm/L), MgSO₄(0.30 gm/L), CaCl₂(0.18 gm/L), NaHCO₃(1.99 gm/L), KH₂PO₄(0.16 gm/L), Na-EDTA(0.19 gm/L) 등으로 하였다.

심장의 적출시에 적출작업을 하면서 일시적인 허혈상태가 오게되고 이에 의한 실험결과에 영향을 줄이기 위하여 심장을 Langendorff 관류장치에 연결한 후 1 시간의 관류를 하여 평형기를 이루도록 하였다.

실험은 각 10 마리씩의 쥐로 2 군으로 나누어서 실시하였으며 평형기의 마지막 1 분간에 여러 가지의 관찰지수를 측정하여 기준치로 삼았다.

평형기에 도달하면 좌심방과 승모판을 통하여 압력 Sen-

sor(Gross Co.)에 연결된 Latex balloon(Hugo Sachs Electronik, Germany)를 좌심실에 삽입하고 이완기말의 압력이 10 mmHg가 되도록 조정하여 좌심실발생압을 측정하였다. 관동맥 관류량 및 심근보호액의 주입량은 우심방 및 폐동맥으로 배출되는 관류액을 1 분간 받아서 기록하였다. 결과를 위한 관찰지수의 측정은 좌심실 발생압, 좌심실압 순간변화율, 심박동수 및 관상동맥 관류량과 심근보호액의 초기 1 분간의 주입량을 측정하였다.

실험군에서 처음 1 시간의 관류를 한 후 허혈 조건부여는 대동맥을 통하여 관류되는 Krebs용액을 코크를 이용하여 막는 방법으로 1 분간의 전체적인 허혈기를 가지고 5 분간의 재관류를 하는 방법으로 3 회를 반복한 후 4°C의 St. Thomas Hospital 심정지액을 95 cmH₂O의 압력으로 3 분간 주입하여 심정지를 유도하고 0°C의 같은 용액에 저장 보관하였다. 대조군의 경우에 1 시간의 관류를 한 후 평형기의 측정치를 기록한 후 허혈 조건부여를 주지 않고 같은 방법으로 심정지를 유도한 후 저장 보관하였다. 2 시간의 냉장보관후에는 같은 장치에 심장을 연결한 후 평형기와 같은 방법으로 관류를 하고 재관류 5 분과 20 분에 같은 측정을 하여 비교하였다.

3. 결과의 측정

실험은 각 10 마리씩의 쥐로 2 군으로 나누어서 실시하였으며 평형기의 마지막 1 분간의 측정을 기준치로 삼았다.

관찰 지수의 측정은 좌심실 발생압, 좌심실압 순간변화율, 심박동수 및 관상동맥 관류량과 심근보호액의 초기 1 분간의 주입량을 측정하였다. 양 군 모두에서 처음 1 시간의 평형기를 가진 후 심정지전 1 분간의 관찰지수를 측정하여 평형기의 기본 값으로 하였으며 재관류후 20 분에 같은 측정을 하여 비교대상으로 삼았다. 허혈 조건부여를 준 군의 경우에는 평형기의 측정을 한 후 조건을 부여하고 심정지전 1 분간의 같은 측정을 하여 평형기에 비하여 허혈 조건부여 자체에 의한 심근기능의 저하를 비교하고자 하였다.

통계처리

측정값은 평균 ± 표준편차로 표시하였으며 개인용 computer의 Statistica R4.5 program을 이용하여 두 군간의 군 간 비교인 경우에는 one way ANOVA test를 시행하였으며 군내 비교의 경우에는 Student *t* test를 하여 *p*값이 0.05 이하인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

평형기에 측정된 양군간의 중량, 좌심실압, 관동맥 관류량 및 좌심실압의 순간 변화율은 양 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2 시간의 심정지후의 재관류 20 분에 두 군간의 비교 및 군내 비교를 위하여 같은 측정치를 측정된 결과는 다음과 같다.

재관류 20 분의 심박동수에 있어서 대조군에서는 심박동수가 212.7±35.3회에서 182.1±27.4회로 유의하게 감소한 반면 허혈 조건부여를 준 실험군에서는 211.8±38.4회에서 193.8±32.2회로 감소하였으나 통계적인 유의성은 없었다. 좌심실 발생압을 비교 분석한 결과 대조군에서는 85.0±15.6mmHg 에서 57.5±17.9mmHg로 유의하게 감소한 반면 실험군에서는 82.0±12.7mmHg 에서 75.5±11.4mmHg로 감소하였으나 통계적인 유의성은 없었다. 좌심실압의 순간 변화율에서는 대조군에서 2595.0±696.0mmHg/sec 에서 1400.0±636.8mmHg/sec로 감소하였고 실험군에서는 2415.0±446.9 mmHg/sec에서 1860.0±385.7mmHg/sec로 감소하였으며 양 군 모두에서 통계적으로 유의한 감소를 보였다. 한 편 허혈 조건부여를 준 후에는 심근기능이 약간씩의 감소를 보였으나 통계적인 유의성은 없었으며 이는 심근이 허혈에 의해서 기절상태를 보인 때문으로 생각된다. 관동맥 관류량은 중량에 의한 차이를 배제하기 위하여 중량 100 g당의 관류량을 비교하였는데 양 군 모두에서 관동맥 관류량에서는 심정지전에 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며 재관류시에도 양 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

양 군간의 재관류 초기의 회복율의 차이를 보기 위하여 평형기의 심기능 즉 좌심실 압, 좌심실발생압 순간 변화율, 심박동수 등을 평형기의 수치를 100으로 보고 상대적으로 재관류시의 심근 기능 수치를 %로 계산하여 재관류시의 회복율을 비교한 결과 심박동수 및 관동맥 관류량에서는 양 군간에 유의한 차이가 없었으나 좌심실 발생압에서는 대조군의 회복율이 67.3±15.6%인 반면 실험군에서는 93.2±15.7%의 회복율을 보여 조건부여를 준 실험군에서 초기 20 분의 회복이 우수함을 알 수 있었으며 좌심실압 순간 변화율의 회복율에서도 대조군에서는 54.7±18.2%의 회복율을 보인 반면 실험군에서는 78.1±15.1%의 회복율을 보여 통계적으로 유의하게 실험군의 회복율이 우수한 것을 알 수 있었다(Table 3).

허혈 조건부여 자체가 일종의 실색상태를 유발하는 것으

Table 1. Baseline Data

	Control Group	Experimental Group
Body Weight(g)	274.0 ± 69.3	265.0 ± 44.3 (<i>p</i> = NS)
Heart Rate(/min)	212.7 ± 35.3	211.8 ± 38.4 (<i>p</i> = NS)
LVP(mmHg)	85.0 ± 15.6	82.0 ± 12.7 (<i>p</i> = NS)
dP/dT(mmHg/sec)	2595.0 ± 696.6	2415.0 ± 447.9 (<i>p</i> = NS)
Coronary Flow(ml/min/100g)	3.8 ± 0.6	4.5 ± 1.3 (<i>p</i> = NS)

LVP: Left Ventricular Pressure

Table 2. Pre and Post-Arrest Variables

	Control Group		Experimental Group	
	Pre-Arrest	Reperfusion	Pre-Arrest	Reperfusion
HR	212.7 ± 35.3	182.1 ± 27.4 (<i>p</i> < 0.05)	211.8 ± 38.4	193.8 ± 32.2 (<i>p</i> = NS)
LVP	85.0 ± 15.6	57.5 ± 17.9 (<i>p</i> < 0.05)	82.0 ± 12.7	75.5 ± 11.4 (<i>p</i> = NS)
dp/dt	2595.0 ± 696.0	1400.0 ± 636.8 (<i>p</i> < 0.05)	2415.0 ± 447.9	1860.0 ± 385.7 (<i>p</i> < 0.05)
C-Flow	3.8 ± 0.6	3.1 ± 1.3 (<i>p</i> = NS)	4.5 ± 1.3	3.8 ± 2.1 (<i>p</i> = NS)

* HR; Heart Rate, LVP; Left Ventricular Pressure, dp/dt; Pressure difference per time, C-Flow; coronary flow per minute per 100g of body weight

Table 3. % Change after Reperfusion

	Control Group	Experimental Group
%HR	86.6 ± 11.8	91.9 ± 5.1 (<i>p</i> = NS)
%LVP	67.3 ± 15.6	93.2 ± 15.7 (<i>p</i> < 0.05)
%dp/dt	54.7 ± 18.2	78.1 ± 15.1 (<i>p</i> < 0.05)

* HR; Heart Rate, LVP; Left Ventricular Pressure, dp/dt; Pressure difference per time, C-Flow; coronary flow per minute per 100g of body weight

Table 4. Effect of Preconditioning

	Pre-Arrest	After Preconditioning
HR	211.8 ± 38.4	205.2 ± 26.9 (<i>p</i> = NS)
LVP	82.0 ± 12.7	78.0 ± 14.2 (<i>p</i> < 0.05)
dp/dt	2415.0 ± 447.9	2280.0 ± 502.3 (<i>p</i> < 0.05)
c-Flow	4.5 ± 1.3	4.4 ± 1.2 (<i>p</i> = NS)

* HR; Heart Rate, LVP; Left Ventricular Pressure, dp/dt; Pressure difference per time, C-Flow; coronary flow per minute per 100g of body weight

로 생각되어 실험군에 있어서 허혈 조건부여가 심근기능에 미치는 영향을 보기 위하여 평형기와 조건부여를 준 후의 심근기능의 차이를 군내 비교 분석한 결과 심박동수, 좌심실압, 좌심실압 순간 변화율 및 관동맥 관류량에서 조건을 부여하기 전에 비하여 약간씩의 감소를 보였으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 4).

허혈 조건부여의 보호효과가 허혈후의 재관류시 과다혈류에 의한 심근보호액의 관류량의 증가에 기인한 것인지에 대하여 알아보기 위하여 일정한 압력으로 주입한 심근보호액의 주입시 초기 1 분간의 관류량을 측정 한 결과 대조군에서는 중량 100 g당 2.5±1.1 ml/min 인 반면 실험군에서는 3.3±1.6 ml/min로 차이가 있었으나 통계적인 유의성은 없었다.

고 찰

심근의 허혈상태가 일정한 시간이상 지속되면 재관류시에 허혈에 의한 심근기능의 저하가 오게 되는데 이를 myocardial stunning, 심근기절이라고 하며 많은 연구에서는 시간의 경과가 15분 이상 지속되면 비 가역적인 변화가 진행되어 심근세포의 괴사 및 심근 경색이 오게된다고 한다^{1, 2)}.

이러한 허혈상태가 반복되는 경우에 그 효과가 축적된다고 생각되었으나 일단의 연구결과에서 반복적인 심근의 허혈시에 세포내의 고에너지 인산기의 손실이 누적되지 않는다는 것이 발표된 후^{3, 4)} 1986년 Murry 등은 짧은 기간의 심근허혈과 재관류가 반복되는 경우에 심근의 허혈에 의한 효과가

축적되지 않고 처음에 온 허혈에 의하여 일종의 조건화 상태가 되어 후에 오는 심근의 허혈상태에서 견디는 힘이 증가한다는 실험결과를 발표하고 이를 ischemic preconditioning, 허혈 조건부여라고 발표한 바 있다⁹⁾. 후에 여러 동물실험에서 허혈 조건부여가 경색을 줄이는데 효과가 있는 것으로 발표된 바 있으며 15 분 정도이내의 허혈에서는 조직의 괴사가 보이지 않으나 그 이상의 시간이 지나는 경우에는 비가역적인 괴사를 나타내는 증거가 보인다고 하였다⁹⁾.

이러한 허혈 조건부여의 심근 보호효과를 입증하는데 있어서 주로 관상동맥의 결찰 등을 이용한 심근의 부분적인 허혈을 유도함으로써 심근경색의 범위의 정도나 부전맥의 발생 등 부분적인 경색에 대해서 많은 연구가 진행되어 왔다.

이러한 심근 보호효과의 기전에 대해서는 많은 연구가 있었으며 그 가설중의 하나는 우회혈류의 증가에 대하여 연구가 있었으나 만성적인 허혈이 아닌 짧은 기간의 허혈에 의해서 우회혈류가 증가한다는 것에 대해서는 많은 사람이 의문을 표시한 바 있으며 실험동물의 종류에 따라서는 우회혈류가 거의 없는 경우도 있어서 우회혈류 기전을 받아들이기에는 문제가 있다고 한다^{10,11)}. 돼지나 쥐의 경우에는 선천적으로 우회혈관이 거의 없는 것으로 알려져 있으나 이러한 동물을 대상으로 한 실험의 경우에도 허혈 조건부여의 심근 보호효과를 입증하는 많은 연구가 있다^{12,13)}.

혈관의 내피세포에서 분비되는 혈관 확장 인자인 일산화질소와의 연관성도 제시된 한 기전중의 하나이다.

실제로 허혈기 후에 오는 재판류시에 일시적으로 혈류가 증가하는 현상인 반발성 과혈류(reactive hyperemia)에서 일산화질소가 중요한 역할을 한다는 것은 밝혀져 있으나¹⁴⁾ 전조건화에 의한 심근의 보호에서 일산화질소가 직접적인 역할을 한다는 것은 일산화질소 합성차단제를 사용하여 연구를 한 결과 부정되고 있다^{15,16)}. 한편 장기간의 허혈이나 심근보호액을 이용한 경우에서 관동맥 내피세포의 일산화질소 분비기능이 고 칼륨액 및 허혈상태에 의하여 저하되는 것으로 알려져 있으며 이때에는 허혈 조건부여가 내피세포의 확장 인자의 분비 기능 회복에 도움을 주는 것으로 알려져 있다¹⁷⁻²⁰⁾.

본 실험에서는 허혈 조건부여의 심근 보호효과의 기전이 심근보호액을 이용한 심정지 조건부여로 인한 관동맥 내피세포의 일산화질소의 분비량이 많아져서 심근보호액의 주입이나 분포가 용이하거나 혹은 허혈 조건부여에 의해 반발성 과혈류가²¹⁾ 생겨서 심근보호액의 주입이 용이한 것이 하나의 기전으로 생각되어 실험을 계획하였으나 실험결과로는 심근보호액의 초기 1 분간의 주입량에서 조건을 부여한 군에서 하지 않은 군보다 심근보호액 주입량이 많아 보였으나

통계적으로 유의한 차이는 없었다. 반발성 과혈류에 의한 기전은 실제로 실험에 의하면 5 분정도가 유지된다고 하며 본 실험의 경우에는 허혈 조건부여를 한 후 5 분의 재판류 기간을 주었으므로 반발성 과혈류에 의한 실험결과의 변화는 별로 없었다고 생각된다.

허혈 조건부여의 또 다른 기전에 대해서는 심근의 대사변화에 대해서 대사율이 변하여 심근내의 ATP소모율이 변화를 하여 조건부여를 한 심근의 ATP양이 일시적으로 증가하거나 ATP의 모율이 감소한다는 것으로 많은 연구자들에 의하여 보고된 바 있다. Jennings²²⁾ 등에 의하면 허혈 조건부여는 심근세포에서 ATP 등의 고에너지 인산염의 소모를 줄이고 결과적으로 심근세포내의 고에너지 인산염의 잔류량이 높아지고 이는 허혈 조건부여 자체에 의한 기절효과 때문에 심근세포에서의 요구량이 감소한다는 것과는 별다른 관계가 없다는 것을 발표한 바 있다.

Heat shock protein에 대해서도 많은 부분이 연구가 되고 있으며 허혈에 의하여 심근세포내에서 이러한 단백질의 분비가 증가하여 허혈상태에 견디는 힘이 증가된다는 것이 하나의 기전으로 제시되고 있다^{23,24)}.

최근에는 Adenosine이 허혈 조건부여의 매개체가 된다는 연구가 발표되고 있으며 내피 유발 확장인자인 NO에 의한 매개체설도 많은 연구대상이 되고 있다. Adenosine은 일산화질소와 일종의 도움을 주는 작용을 하는 것으로 알려져 있으며 세포내의 ATPase의 기능을 막아서 고에너지 인산염의 소모를 막는다는 것이 연구결과 설득력 있는 설명이다²⁵⁾.

재판류 손상시의 산소 자유화기에 의한 손상에 관하여도 연구가 있었지만 방지제를 사용한 결과는 허혈 조건부여의 기전과는 차이가 있는 것으로 보인다.

결과적으로 연구자에 따르면 허혈조건을 부여하는 경우 심근 및 관동맥 내피세포에서 이러한 분비 물질들의 분비가 증가하여 뒤에 오는 허혈상태에서의 심근세포의 괴사를 방지한다는 것이 최근의 인정되고 있는 가설이라 하겠다. 그 외에 유전자 발현의 변화나 재판류 손상의 방지 등에 대한 연구도 많이 진행되고 있는 상태이다.

그 동안에 있어 왔던 많은 연구가 국소적인 심근 허혈이나 심근 경색의 범위에 대하여 연구되었는데 1994년 Ilies 등은 허혈 조건부여를 심근보호액을 이용한 심정지의 경우에 확대하여 실험을 한 결과 2시간 30분의 심정지액을 이용한 심정지 후에도 재판류시의 심근기능에 보호효과를 미친다는 결론을 내린 바 있다⁸⁾.

그 동안의 실험에 의하면 허혈조건부여의 심근보호효과는 60 분이 지나면 없어지기 시작하여 90 분 정도 지나면 보호효과가 없어진다고 알려져 왔으며 심근보호액을 이용한 심정지의 경우에는 이들의 경우에서처럼 2 시간 30 분 후에도

효과가 있었다는 결과가 있기도 하고 심근보호액을 이용하고 심장이식에 사용하는 심장보존액에 심장을 보존하는 경우에는 8 시간의 보존 후에도 허혈 조건부여의 보호효과가 있었다는 결과가 있으나 역시 그 기전에 대해서는 아직 정확하게 밝혀진 바 없다²⁶⁾.

본 실험의 경우에는 심근보호액을 이용하여 심정지를 유도하고 같은 용액을 이용하여 2 시간동안 저장한 후 재관류시의 회복에 있어서 허혈 조건부여의 심근 보호효과가 있는지 여부와 관동맥 관류량의 관계를 밝혀보고자 시도하였다. 심근보호액의 관동맥 관류량에 있어서 일정한 차이가 있을 것이라는 가설을 세우고 차이가 있는 경우에는 그 기전에 대하여 찾아 볼 필요가 있다고 생각하나 실제로 보호효과의 경우에는 통계적으로 의미있는 차이를 보였으나 관동맥 관류량의 경우에는 통계적인 유의성을 밝히지 못하였으며 심근보호액 관류시의 관류량에서도 차이는 있었으나 통계적인 유의성은 발견하지 못하였다.

이러한 허혈 조건부여의 보호효과를 개심술시 심정지 모델에 이용하거나 그 기전에 대한 연구를 위하여는 조금 더 많은 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 전체적인 허혈기를 이용한 조건부여는 적출 쥐 심장에서 심근보호액을 이용한 2시간의 심정지후 재관류시에 심근기능의 회복에 도움을 주는 것으로 생각된다. 한편 그 기전에 대해서는 관동맥 관류량 및 심근보호액의 주입량은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며 기전에 대한 좀 더 많은 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

결 론

본 고려대학교 의과대학 흉부외과학교실에서는 적출 쥐 심장을 이용한 허혈조건부여의 심정지후 재관류시 심근보호 효과에 대해 실험한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 허혈 조건부여는 2 시간의 심근보호액을 이용한 심정지 및 재관류시에 심근기능 회복에 도움을 줄 수 있다.
2. 허혈조건부여의 보호효과에서 그 기전은 명확하지 않으며 심근보호액의 관류량의 증가와는 통계학적으로 관계가 없었다.

참 고 문 헌

1. Roberto Bolli R. *Mechanism of myocardial stunning.* Circulation 1990;82:723-38
2. Heyndrickx GR, Millard RW, McRithie RJ, Maroco PR, Vatner SF. *Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs.* J Clin Invest 1975;56: 978-85
3. Swain JL, Sabina RL, Hines JJ, Greenfield JC, Holms

- EW. *Repetitive episodes of brief ischemia do not produce a cumulative depletion of high energy phosphate compounds.* Cardiovasc Res 1984;18:264-9
4. Reimer KA, Murry CE, Yamasawa I, Hill ML, Jennings RB. *Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis.* Am J Physiol 1986; 261:H1306-15
5. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium.* Circulation 1986;74:1124-36
6. Yuwei L, Whittaker P, Kloner RA. *The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial ion- faect size and ventricular arrhythmia.* Am Heart J 1992;123:346-53
7. 조대윤. 적출 쥐 심장에서 허혈성 전조건화가 심정지후 좌심실 기능에 미치는 영향. 대흉외지 1994;27:563-70
8. Illes RW, Wright JK, McBride KI, Yang CJ, Tristan A. *Ischemic preconditioning improves preservation with crystalloid cardioplegia.* Ann Thorac Surg 1994;58:1481-5
9. Jennings RB, GAnote CE. *Mitochondrial structure and function in acute myocardial ischemic injury.* Circ Res 1976;38:180-91
10. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AWH, Olsson RA, Downey JM. *Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in the rabbit heart.* Circulation 1991;84:350-6
11. Li GC, Vasquez JA, Gallager KP, Lucchesi BR. *Myocardial protection with preconditioning.* Circulation 1990; 82:609 -19
12. Schott RJ, Rohmann S, Braun ER, Schaper W. *Ischemic preconditioning reduces invarct size in swine myocardium.* Circ Res 1990;66:1133-42
13. Hegar JM, HAlc DJ, Kloner RA. *Effect of preconditioning ischemia on reperfusion arrhythmias after coronary artery occlusion and reperfusion in the rat.* Circ Res 1991;68: 61-8
14. Yamabe H, Okumura K, Ishizaka H, Tsuchiya T, Yasue H. *Role of endothelium derived nitric oxide in myocardial reactive hyperemia.* Heart Circ physiol 1992;32:H8-H14
15. 유호진, 조은용, 장인엽, 전제열, 최철희, 임동윤. NO억제제가 허혈전처치의 심장보호효과에 미치는 영향. 대흉외지 1996;29:807-15
16. Patel VC, Woolfson RG, Singh KJ, Yellon DM. *Ischemic preconditioning is not prevented by inhibition of endothelial derived nitric oxide.* J Mol Cardiol 1992;24 (suppl I):152
17. Lin PJ, Chang CH, Yao PC, Liu HP, Hsieh HC. *Endothelium dependent contraction of canine coronary artery is enhanced by crystalloid cardioplegic solution.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:99-105
18. Kelm M, Schrader J. *Control of coronary vascular tone by nitric oxide.* Circ Res 1990;66:1561-75
19. Richard V, Kaeffer N, Tron C, Thuillez C. *Ischemic preconditioning protects against coronary endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion.* Circulation.

1994;89:1254-61

20. He GW, Yang CQ. *Hyperkalemia alters endothelium dependent relaxation through non nitric oxide and noncyclooxygenase pathway; A mechanism for coronary dysfunction due to cardioplegia.* Ann Thorac Surg 1996;61:1394-9

21. Kostic MM, Scharader J. *Role of nitric oxide in reactive hyperemia of the guinea pig heart.* Circ Res 1992;70:208-12

22. Jennings RB, Murry CE, Reimer KA. *Energy metabolism in preconditioned and controled myocardium: Effect of total ischemia.* J Mol Cardiol 1991;23:1449-58

23. Currie RW, Karmazyn M, Kloc M, Mailer K. *Heat shock response is associated with enhanced post ischemic ventricular recovery.* Circ Res 1988;63:543-9

24. Yellon DM, Pasini E, Ferrari R, Downey JM, Latchman DS. *Whole body heat stress protects the isolated perfused rabbit heart.* Circulation 1990;82(suppl III):III-463

25. Vuorinen K, Ylitalo K, Peuhkurinen K, Raatikainen P, Ala-Rami A, Hassinen IE. *Mechanism of ischemic preconditioning in rat myocardium-Role of adenosine, cellular energy state, and mitochondrial F1F2-ATPase.* Circulation 1995;91:2810-8

26. Saitoh Y, Gu K, Kin S. et al. *Ischemic preconditioning improves cardiac functional recovery following preservation with University of Wisconsin solution.* Transplantation 1995;60:1079-83(Abstract)

=국문초록=

짧은 기간의 허혈은 뒤에 오는 장시간의 허혈 및 재관류시에 심근의 손상방지에 효과가 있는 것으로 보고 되고 있으나 그 기전에 대해서는 논란이 많다.

본 연구에서는 심근에 단기간의 허혈조건을 부여한 후 심근보호액을 이용하여 심정지를 유도하였고 다시 재관류하였을 때 심근 기능의 회복에 미치는 영향을 연구하기 위해 적출 쥐 심장모델을 이용하여 2 시간의 저장기를 이용하여 재관류시의 기능을 비교하였다.

10 마리의 실험군에서는 심근보호액을 이용한 심정지전에 1 분간의 전체 허혈기를 가지고 5 분간의 재관류를 3 번 반복하는 방법으로 허혈조건부여를 하였으며 대조군에서는 위와 같은 조건부여 없이 2 시간의 심근보호액을 이용한 심정지 및 저장기를 가졌다. 2 시간의 저장기를 0°C의 심근보호액에서 가진 후 재관류를 하여 두 군간의 회복시의 기능을 비교하였다.

재관류 20 분후의 회복기 기능의 비교에서 허혈 조건부여를 한 실험군에서 대조군에 비하여 좌심실 발생압 및 좌 심실압 순간 변화율에서 우수한 회복율을 보였다. 심정지전의 수치를 100으로 본 경우의 재관류시의 좌심실 발생압의 회복율에서 허혈 조건부여를 준 실험군에서는 93.20±15.7%의 회복율을 보인 반면 대조군에서는 67.3±15.6%의 회복율을 보여 차이가 있었다. 좌심실압 순간 변화율의 회복율에서 대조군은 54.7±18.2%의 회복율을 보인 반면 실험군에서는 78.1±15.1%의 회복율을 보였다. 심박동수 및 관동맥 관류량에서는 양 군에서 통계적으로 유의한 차이를 발견하지 못하였으며 같은 압력으로 관류한 심근보호액의 관류량에서도 유의한 차이를 보이지 않았다.

이상의 결과 허혈 조건부여는 적출 쥐 심장에서 심근보호액을 이용한 심정지 및 2 시간의 저장 후 재관류시의 심근 기능 회복에 재관류시 심근기능 회복에 도움이 된다고 생각되며 이는 심근보호액의 관류량 및 관류저항과는 다른 기전에 의한 것으로 생각된다.

중심단어: 1. 허혈 조건부여
2. 심근보호