

심정지액 속에 포함된 아데노신의 용량에 따른 심근보호 효과 비교

유 경 중* · 강 면 식* · 이 교 준* · 임 상 현*
박 한 기* · 김 중 훈* · 조 범 구*

=Abstract=

The Comparison of Protective Effects of Adenosine Included Cardioplegia According to Adenosine Dosage

Kyung Jong Yoo, M.D. *, Meyun Shick Kang, M.D. *, Kyo Jun Lee, M.D. *,
Sang Hyeun Lim, M.D. *, Han Ki Park, M.D. *, Jong Hoon Kim, M.D. *, Bum Koo Cho, M.D. *

Background: Adenosine is secreted by myocardial cells during myocardial ischemia or hypoxia. It has many beneficial effects on arrhythmias, myocardial ischemia, and reperfusion ischemia. Although many investigators have demonstrated that cardioplegia that includes adenosine shows protective effects in myocardial ischemia or reperfusion injury, reports of the optimal dose of adenosine in cardioplegic solutions vary. We reported the results of beneficial effects of single dosage(0.75 mg/Kg/min) adenosine by use of self-made Langendorff system. But it is uncertain that dosage was optimal. The objective of this study is to determine the optimal dose of adenosine in cardioplegic solutions. **Material and Method:** We used a self-made Langendorff system to evaluate the myocardial protective effect. Isolated rat hearts were subjected to 90 minutes of deep hypothermic arrest(15°C) with modified St. Thomas' Hospital cardioplegia including adenosine. Myocardial adenosine levels were augmented during ischemia by providing exogenous adenosine in the cardioplegia. Three groups of hearts were studied: (1) group 1 (n=10) : adenosine - 0.5 mg/Kg/min, (2) group 2(n=10): adenosine -0.75 mg/Kg/min, (3) group 3 (n=10) : adenosine -1 mg/Kg/min. **Result:** Group 3 resulted in a significantly rapid arrest time of the heart beat(p<0.05) but significantly slow recovery time of the heart beat after reperfusion(p<0.05) compared to groups 1 and 2. Group 2 showed a better percentage of recovery(p<0.05) in systolic aortic pressure, aortic overflow volume, coronary flow volume, and cardiac output compared to groups 1 and 3. Group 1 showed a better percentage of recovery(p<0.05) in the heart rate compared to the others. In biochemical study of drained reperfusates, CPK and lactic acid levels did not show significant differences in all of the groups.

* 연세대학교 심장혈관센터, 심장혈관 연구소, 심장혈관외과

Division of Cardiovascular Surgery, Cardiovascular Research Center, Cardiovascular Center, Yonsei University College of Medicine

† 본 논문은 제 29차 대한흉부외과학회 추계학술 대회에서 구연되었음

심사통과일 97년 12월 29일 심사통과일 : 98년 4월 22일

책임저자 : 유경중, (120-752) 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 심장혈관센터. (Tel) 02-361-7285, (Fax) 02-393-2041
본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

Conclusion : We concluded that group 2 [adenosine(0.75 mg/Kg/min) added to cardioplegia] has better recovery effects after reperfusion in myocardial ischemia and is the most appropriate dosage compared to group 1 and 3.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:837-44)

Key word : 2. Myocardial Protection
3. Myocardial reperfusion
4. Langendorff model

서 론

심장수술은 수술중 대동맥차단에 의한 심근의 허혈상태를 유발한다. 허혈상태에서 저체온법이나 칼륨에 의한 심정지에 의해 심근의 손상은 억제되며, 현저한 심근보호 효과를 얻을 수 있다. 그러나 이러한 방법으로는 심근보호 효과가 완전하지 않다는 것이 여러 연구자들에 의해 보고되고 있다¹⁻⁵⁾. 따라서 심근의 허혈상태에서 심근을 좀 더 완벽하게 보호하기 위해서 여러가지 연구가 진행되고 있으나, 아직까지 완벽한 방법은 없으며, 가능한 손상을 줄일 수 있는 방법으로 연구가 진행되고 있다⁶⁻²⁵⁾.

아데노신은 심근의 허혈상태에서 심근세포로부터 분비되어 부정맥과 심근의 허혈 및 수술후 재관류손상을 억제시키는 호르몬으로 알려져 있으나, 부정맥의 치료 외에는 아직까지 임상적으로 거의 이용되지 않고 있다. 최근에 들어 재관류 손상을 억제하는 효과에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으나⁶⁻²⁴⁾, 이에 대한 연구는 대부분이 심정지액 속에 포함시킨 아데노신의 효과에 대하여 이루어 지고 있으며, 심정지액 속에 포함된 아데노신의 적정용량에 대해서는 보고가 다양하다⁶⁻²⁴⁾. 저자들은 자체제작한 심폐체외순환 모델을 이용하여 단일용량의 아데노신(0.75 mg/Kg/min)이 우수한 심근보호효과를 나타낸 결과를 보고한 바 있으나 적절한 용량이었는지에 대한 확신은 없다⁷⁾. 따라서 본 연구의 목적은 동물실험을 통하여 아데노신을 투여시 재관류 손상을 줄이고 심근을 보호하는 효과에 대해 가장 적절한 아데노신의 용량을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구재료 및 실험동물

실험장치는 본 연구자가 자체 제작한 Langendorff 심폐체외순환 모델을 이용하고, 관류액은 Sigma사에서 구입한 용질로 제조한 Krebs-Henseleit(K-H) 용액을 이용하였으며, 심정지액

은 St. Thomas 심정지액(중외제약)을 사용하였다. 아데노신은 Adenocor(Sanofi Winthrop) 정주액을 사용하였으며, 실험동물은 300~400 gram 사이의 Sprague-Dawley strain의 흰쥐를 이용하였다.

2. 실험방법

연구방법은 심정지를 위해 사용하는 심정지액에 첨가한 아데노신의 용량에 따라 1군(0.5 mg/Kg/min), 2군(0.75 mg/Kg/min) 및 3군(1 mg/Kg/min) 으로 나누어 각각 10마리씩 실험하여 비교하였다.

실험은 Langendorff 순환모형에 K-H 용액을 주입하여 37°C로 가온하여 관류시키면서 95% 산소와 5% 이산화탄소를 주입하여 관류액의 산소농도가 400 mmHg 이상, 이산화탄소 농도가 35~40 mmHg를 유지할 수 있도록 하였다. Sprague-Dawley 흰쥐에 Entobar를 1 mg/100 gm으로 복강내 주입하여 마취한 후에 Heparin 1 mg을 대퇴정맥을 통하여 주입하였다. 자연호흡 상태에서 5분후에 정중개흉술을 시행하여 심장과 폐를 동시에 적출한 후에 4°C의 K-H 용액에 담근 상태에서 대동맥과 좌심방에 도관을 삽관하고 폐동맥을 절개한 후에 양쪽 폐정맥을 결찰하고 폐를 분리해 제거하였다. 준비된 심장을 즉시 순환모형에 연결하여 비작업성 순환을 15분 시행한 후에 작업성 순환으로 바꿔 15분간 순환시킨 후에 대조값(control data)을 측정하고 즉시 4°C의 심정지액을 80 cmH₂O 압력으로 3분간 주입하여 심정지를 유도하였다. 이때 심정지액의 주입 후 심정지까지 걸린 시간을 기록하였으며, 심정지 후 심장주위 온도를 낮춰 15°C로 유지하였다. 심정지 후 90분간 심허혈 후에 37°C 관류액으로 비작업성 순환을 20분간 시행하여 심장의 기능을 회복시킨 후에 작업성 순환으로 바꿔 10분, 30분 및 60분에 심장의 기능을 평가하였다. 심장의 기능을 평가하기 위해 측정된 수치는 재관류후 심박동이 돌아온 시간, 10분, 30분 및 60분에 측정된 혈역학적 수치(수축기 대동맥압 및 1분동안 측정된 심박동수, 관동맥관류량, 대동맥박출량, 심박출량) 및 관동맥관류량을 60분간 모아서 생

Table 1. Percent recovery rate of heart rate after reperfusion following 90-minute ischemia

Group	Control ¹ (beats/min)	Percent recovery rate ²		
		10 min	30 min	60 min
1	270.3±5.4	98.2±2.9%	98.8±2.5%*	97.0±3.2%*
2	275.4±7.2	94.0±2.8%	92.2±2.9% [@]	92.4±3.1% [@]
3	272.0±8.0	97.6±7.0%	84.5±8.6%	73.4±8.5%

¹ : control value just before ischemic arrest (mean±2SD)
² : percent recovery rate compared to control value (mean±2SD)
 * : p < 0.05 versus Group 2 and 3
 @ : p < 0.05 versus Group 3

화학적 검사(CPK, lactic acid)를 시행하였다. 측정된 수치는 심정지 전 측정된 대조값에 대한 백분율로 환산하여 비교하였다. 심장의 기능을 평가한 후에 실험에 사용한 심장은 도관을 제거한 후에 습량(wet weight)을 측정하고, 건량(dry weight)은 100°C 오븐에서 24시간 건조시킨 후에 측정하여 심장의 수분함유비를 측정하였다([1-건량/습량]×100=H₂O).

통계분석은 SAS를 이용하여 ANOVA test를 시행한 후에 다중비교를 위해 Tukey's test를 시행하였으며, p값이 0.05 이하인 경우에만 통계학적인 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 혈액학적 성적

1) 심박동수

세 군간의 심정지 직전 측정된 대조값은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 90분간 심정지 후 비작업성 순환을 거쳐 작업성 순환으로 바꾸어 10분, 30분 그리고 60분에 측정된 실험값을 대조값에 대한 백분율로 환산하여 본 결과 1군은 98.2%, 98.8% 및 97.0%였으며, 2군은 94.0%, 92.2% 및 92.4%였으며, 3군은 97.6%, 84.5% 및 73.4%로서 재관류 후 10분에 측정된 회복률은 세군 사이에 통계학적인 유의성이 없었으나, 30분과 60분에 측정된 회복률은 1군은 2군과 3군에 비해 그리고 2군은 3군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다(p<0.05)(Table 1).

2) 수축기 대동맥압

세 군간의 심정지 직전 측정된 대조값은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 90분간 심정지 후 비작업성 순환을 거쳐 작업성 순환으로 바꾸어 10분, 30분 그리고 60분에 측정된 실험값을 대조값에 대한 백분율로 환산하여 본 결과 1군

Table 2. Percent recovery rate of systolic aortic pressure after reperfusion following 90-minute ischemia

Group	Control ¹ (mmHg)	Percent recovery rate ²		
		10 min	30 min	60 min
1	118.7±6.7	83.1±2.1% [@]	80.8±2.2% [@]	79.1±2.1% [@]
2	122.4±6.0	90.4±2.5%*	88.4±2.4%*	85.8±2.4%*
3	118.5±5.2	76.4±1.6%	67.7±4.0%	57.3±3.7%

¹ : control value just before ischemic arrest (mean±2SD)
² : percent recovery rate compared to control value (mean±2SD)
 * : p < 0.05 versus Group 1 and 3
 @ : p < 0.05 versus 3

Table 3. Percent recovery rate of aortic overflow volume after reperfusion following 90-minute ischemia

Group	Control ¹ (cc/min)	Percent recovery rate ²		
		10 min	30 min	60 min
1	47.2±2.0	51.2±8.6% [@]	50.3±9.3% [@]	48.4±9.8% [@]
2	47.4±3.0	88.8±4.9%*	85.6±5.1%*	75.1±3.6%*
3	49.3±1.8	31.7±7.8%	16.5±6.1%	3.0±1.4%

¹ : control value just before ischemic arrest (mean±2SD)
² : percent recovery rate compared to control value (mean±2SD)
 * : p < 0.05 versus Group 1 and 3
 @ : p < 0.05 versus 3

은 83.1%, 80.8% 및 79.1%였으며, 2군은 90.4%, 88.4% 및 85.8%였고, 3군은 76.4%, 67.7% 및 57.3%로서 재관류 후 10분, 30분 및 60분에 측정된 2군의 회복률은 1군과 3군의 회복률에 비해 그리고 1군의 회복률은 3군의 회복률에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다(p<0.05)(Table 2).

3) 대동맥박출량

세 군간의 심정지 직전 측정된 대조값은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 90분간 심정지 후 비작업성 순환을 거쳐 작업성 순환으로 바꾸어 10분, 30분 그리고 60분에 측정된 실험값을 대조값에 대한 백분율로 환산하여 본 결과 1군은 51.2%, 50.3% 및 48.4%였으며, 2군은 88.8%, 85.6% 및 75.1%였고, 3군은 31.7%, 16.5% 및 3.0%로서 재관류 후 10분, 30분 및 60분에 측정된 2군의 회복률은 1군과 3군의 회복률에 비해 그리고 1군의 회복률은 3군의 회복률에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다(p<0.05)(Table 3).

4) 관동맥관류량

세 군간의 심정지 직전 측정된 대조값은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 90분간 심정지 후 비작업성 순환을 거쳐 작업성 순환으로 바꾸어 10분, 30분 그리고 60분에 측정된 실험값을 대조값에 대한 백분율로 환산하여 본 결과 1군

Table 4. Percent recovery rate of coronary flow volume after reperfusion following 90-minute ischemia

Group	Control ¹ (cc/min)	Percent recovery rate ²		
		10 min	30 min	60 min
1	22.7±1.3	69.0±7.6% [@]	67.3±7.4% [@]	63.5±11.8% [#]
2	23.1±2.1	91.0±5.0% [*]	84.1±9.4% [*]	68.6±9.3% [#]
3	22.1±1.8	54.3±4.9%	42.4±4.0%	37.2±2.3%

¹ : control value just before ischemic arrest (mean±2SD)
² : percent recovery rate compared to control value (mean±2SD)
^{*} : p < 0.05 versus Group 1 and 3
[@] : p < 0.05 versus Group 3
[#] : p < 0.05 versus Group 3

Table 5. Percent recovery rate of cardiac output after reperfusion following 90-minute ischemia

Group	Control ¹ (cc/min)	Percent recovery rate ²		
		10 min	30 min	60 min
1	69.6±2.8	58.0±3.7% [@]	56.9±3.0% [@]	54.4±2.6% [@]
2	70.5±3.7	89.8±2.6% [*]	85.0±3.0% [*]	73.1±3.6% [*]
3	71.4±1.6	38.9±4.4%	24.0±5.4%	12.9±1.0%

¹ : control value just before ischemic arrest (mean±2SD)
² : percent recovery rate compared to control value (mean±2SD)
^{*} : p < 0.05 versus Group 1 and 3
[@] : p < 0.05 versus Group 3

은 69.0%, 67.3% 및 63.5% 였으며, 2군은 91.0%, 84.1% 및 68.6% 였고, 3군은 54.3%, 42.4% 및 37.2% 로서 재관류 후 10분 및 30분에 측정된 2군의 회복률은 1군과 3군의 회복률에 비해 그리고 1군의 회복률은 3군의 회복률에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다(p<0.05). 60분에 측정된 회복률은 1군과 2군 사이에는 회복률에 대한 두 군간의 통계학적인 유의성이 없었으나, 1군과 2군은 3군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다(p<0.05)(Table 4).

5) 심박출량

세 군간의 심정지 직전 측정된 대조값은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 90분간 심정지 후 비작업성 순환을 거쳐 작업성 순환으로 바뀌어 10분, 30분 그리고 60분에 측정된 실험값을 대조값에 대한 백분율로 환산하여 본 결과 1군은 58.0%, 56.9% 및 54.4% 였으며, 2군은 89.8%, 85.0% 및 73.1% 였고, 3군은 38.9%, 24.0% 및 12.9% 로서 재관류 후 10분, 30분 및 60분에 측정된 2군의 회복률은 1군과 3군의 회복률에 비해 그리고 1군의 회복률은 3군의 회복률에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다(p<0.05)(Table 5).

Table 6. Comparison of percentage of water content in the heart, arrest and recovery time of heart beat, amount of CPK and lactic acid in the drained reperfusates (mean ±2SD)

	Group 1	Group 2	Group 3
Water content(%)	84.8±1.5	86.9±1.3	83.5±7.8
Arrest time (sec.) ¹	8.6±1.7 [*]	7.2±1.2 [*]	6.4±1.1
Recovery time (sec.) ²	72.0±19.3 [*]	37.7±4.2 [*]	190.5±49.4
CPK (U/L)	1.3±2.4	0.3±0.5	1.0±1.6
Lactic acid (mmol/L)	0.09±0.02	0.07±0.01	0.18±0.25

¹ : arrest time of heart from infusion of cardioplegia
² : recovery time of heart from infusion of reperfusate
^{*} : p < 0.05 versus group 3

6) 심정지액의 주입시 심정지의 유발시간과 재관류 후 정상적인 심박동수의 재개시간

심정지액의 주입 후 심정지가 유발될 때 까지 걸린 시간은 1군과 2군 및 3군에서 각각 평균 8.6초, 7.2초 및 6.4초로 3군에서 1군과 2군에 비해 통계학적으로 유의하게 빨리 심정지가 일어 났으나(p<0.05), 1군과 2군 사이에는 통계학적인 유의성이 없었다. 90분간 심정지 후 비작업성 순환으로 재관류시 심박동이 돌아온 시간은 1군과 2군 및 3군이 각각 평균 72.0초, 37.7초 및 190.5초로 1군과 2군에서 3군에 비해 통계학적으로 유의하게 심박동이 빨리 돌아 왔다(p<0.05). 그러나 1군과 2군 사이에는 통계학적인 유의성이 없었다(Table 6).

2. 심근의 수분함유량 및 생화학적 검사

심근의 수분함유량은 1군, 2군 및 3군에서 각각 평균 84.8%, 86.9% 및 83.5%로 세군 사이에 통계학적인 유의성이 없었다(Table VI). 생화학적 검사결과 CPK는 1군, 2군 및 3군에서 각각 평균 1.3 U/L, 0.3 U/L 및 1.0 U/L로 세군 사이에 통계학적으로 유의성이 없었다. Lactic acid도 1군, 2군 및 3군에서 각각 평균 0.09 mmol/L, 0.07 mmol/L 및 0.18 mmol/L로 세군 사이에 통계학적으로 유의성이 없었다(Table 6).

고 찰

아데노신은 살아있는 대부분의 세포에 존재하면서 생리적이거나 병태생리적인 상황에서 세포에서 분비되어 특정한 수용체가 있는 세포막에 작용하여 세포기능을 조절한다. 아데노신에 의해 조절되는 생체반응은 심박동수 및 심근수축력, 평활근의 긴장도, 진정작용, 신경전달물질의 분비, 당 및

지방분해 등 다양하지만 아직까지 정확한 기전은 알려지지 않고 있으며, 최근에 들어 연구가 활발히 진행되고 있다⁸⁻¹⁶. 심장혈관계에서는 아데노신의 생성과 제거 뿐만 아니라 아데노신이 결합하는 수용체도 비교적 잘 알려져 있다⁸⁻¹⁶. 아데노신의 작용은 아데노신과 수용체가 결합하므로서 나타난다. 아데노신 수용체는 A1, A2 및 A3 수용체가 있는데 A1 및 A2 수용체의 작용기전은 비교적 상세히 알려져 있으나 A3 수용체의 작용기전은 아직까지 정확히 규명되지 않고 있다. 그러나 A3 수용체가 활성화된 adenylyate cyclase의 활동을 억제시킨다는 점에서 A2 수용체의 작용기전과 반대되는 작용을 나타낼 수도 있을 것이다⁹⁻¹¹. A1 수용체는 심근세포와 관상동맥 평활근에 주로 분포하며, 수용체가 활성화되면 adenosine triphosphate(ATP)에 의존하는 칼륨통로를 활성화시키고 칼슘통로를 억제한다. 이 기능은 ischemic preconditioning에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 A3 수용체도 영향을 주는 것으로 보고하고 있다. 또한 칼륨의 세포로부터의 유출을 증가시키고, 칼슘의 세포내 유입을 억제하므로서 칼슘의 세포내로의 과다유입에 의한 동면심근(myocardial stunning)의 발생을 약화시키며, β -adrenergic 수용체에 의해 유도되는 심근의 수축기능을 약화시키고, 심박동수를 감소시키며, 허혈시에 심근의 과수축을 늦추고, 혐기성 당분해를 활성화시켜 포도당의 이용을 증가시키고 결과적으로 심근의 산소 소모량을 감소시켜 심근을 보호하는 효과를 나타내게 된다. 또한 재판류 시에는 toxic oxygen free radical이 내피세포에 부착하는 것을 약화시키는 기능도 알려져 있다. A2 수용체는 관상동맥 평활근과 내피세포 및 혈소판과 백혈구의 세포막에 분포하며, 수용체가 활성화되면 adenylyate cyclase 활동을 자극하고, phospholipase C의 활성을 통하여 칼슘에 의존하는 염화물(chloride ion) 전도를 증가시키며 ATP에 의존하는 칼륨통로를 열어주는 역할을 하게된다. 또한 심근의 허혈 후 재판류 시에 심근세포에서 카테콜라민의 분비를 억제하며, 이와 같은 작용을 통하여 혈관을 이완시키고, 백혈구가 내피세포에 부착하는 것을 억제시키며, 백혈구나 허혈세포에서 생성되는 toxic oxygen free radical의 생성을 감소시키고, 혈소판의 응집과 전색을 억제함으로써 심근에 산소공급을 증가시키고 심근의 손상을 감소시키는 것으로 알려져 있다^{9-13, 20-24}. 따라서 심장수술 시에 가장 문제가 되는 심근의 재판류 손상을 억제하기 위해서는 재판류 손상의 가장 큰 원인인 활성화된 백혈구에 의해 생성되는 toxic oxygen free radical의 생성이나 작용 억제 및 활성화된 백혈구나 혈소판의 응집에 의해 일어나는 내피세포의 손상과 혈관수축에 의해 혈류가 감소함을 방지하기 위해서 A2 수용체의 활성화가 중요할 것으로 생각된다. 아데노신의 각각의 수용체에 대한 작용은 정확히 규명되지는 않았지만 아데노신

의 용량에 따르는 것으로 보고되고 있다¹¹. 즉 저농도나 중등도 농도의 아데노신은 주로 A1 수용체에 작용하며, 중등도나 고농도의 아데노신은 주로 A2 수용체에 작용하지만 어느 정도의 용량이 이에 해당되는 지는 확실하지 않다. 따라서 아데노신의 투여 방법이나 투여 기간 및 투여 용량에 대해 다양한 보고가 이루어 지고 있다⁶⁻²⁴. 아데노신의 부정맥 치료효과 외에 심근보호 효과에 대한 초기 연구에서는 관상동맥 내 직접투여나 정맥투여를 많이 시도하였으나 최근에 들어서는 심정지액 내에 아데노신을 포함시킨 연구가 주로 이루어지고 있다. 아데노신을 심정지액 내에 포함시켜 사용하면 투여되는 아데노신의 총량을 줄일 수 있으며, 심정지를 빨리 유도하고 좌심실의 회복률을 개선시키며, 동물동으로의 회복을 개선시킨다. 또한 심허혈의 말기나 재판류 시에 심근의 adenylyate phosphate(CP)와 ATP의 농도를 높게 유지하며, 재판류 말기에 심근의 ATP 농도를 높게 유지하고 pH도 높게 유지하지만 재판류 후에 관상동맥 관류량에는 변화가 없었다고 보고하고 있다¹⁷⁻¹⁹. 그러나 심근보호 효과를 위한 임상적으로 사용한 보고는 많이 없는 실정이다¹¹. 이와 같은 사실은 아데노신의 재판류손상 억제에 의한 심근보호 효과의 우수성을 알고 있으나 임상적으로 이용하는 데는 적절한 아데노신의 용량 및 투여방법 등에 대한 연구가 더 필요하기 때문일 것이다.

아데노신의 심근보호효과에 대한 연구는 단일용량에 의한 연구가 대부분이며, 저자들은 단일용량에 대한 연구결과를 보고한 바 있다⁷. 저자들은 아데노신이 심정지액의 주입 시에 0.75 mg/Kg/min 용량으로 투여한 결과 아데노신이 포함되지 않은 심정지액에 비해 우수한 심근보호효과를 보여주었으나, 사용한 아데노신의 용량이 심근을 보호하기 위한 가장 적절한 용량이었는지에 대한 확신은 없었다. 따라서 본 실험은 적절한 아데노신의 용량을 알아보기 위해 저자들이 사용하였던 아데노신의 용량에 0.25 mg을 가감하여 세군으로 나누어 비교하였다. 실험 후에 얻은 심박동수는 재판류 60분동안 1군이 가장 우수한 회복률을 보여주었다. 2군도 우수한 회복률을 보여주었으나 3군은 현저하게 저하된 회복률을 보여주었다. 일반적으로 심박동수는 재판류시에 심근의 회복정도에 관계없이 우수한 회복률을 보이는데^{6,7,25} 저자들의 실험에서 3군의 심박동수가 1, 2군에 비해 현저히 저하된 회복률을 보인 이유는, 아데노신의 A1 수용체의 활성화에 의한 동방결절과 방실결절의 억제 때문이거나, 심각한 심근손상 등에 따른 동방결절이나 방실결절의 억제나 손상에 의한 심박동수의 저하로 생각할 수 있으나, 3군에 포함된 아데노신의 용량이 1, 2군에 비해 높았던 점으로 미루어 A1 수용체의 활성화에 의한 것이라기 보다는 심각한 심근손상 등에 의한

것으로 생각된다. 이와 같은 사실은 심박동수를 제외한 다른 결과에서도 3군이 심각한 회복률 저하를 보이고 있어 3군에 포함된 아데노신의 용량은 오히려 심근의 기능을 저하시키는 과용량으로 생각할 수 있다. 관상동맥관류량은 재판류시에 아데노신이 영향을 주지 않는다는 보고가¹⁷⁻¹⁹⁾ 있는 반면에 아데노신이 포함된 심정지액을 사용 시에 관상동맥 관류량의 회복률이 좋았다는 보고도 있다^{6,7)}. 일반적으로 심근의 허혈상태나 산소부족 상태에서 관상동맥을 이완시키는 작용은 심근세포에서 분비되는 아데노신에 의한 것으로, 아데노신의 관상동맥 이완작용은 관상동맥의 내피세포와 평활근에 분포하고 있는 A2 수용체에 작용하여 나타나는 것으로 보고하고 있다^{8-11,20)}. 저자들의 실험에서는 2군의 관상동맥 관류량 회복률이 가장 우수하였으며, 3군의 회복률은 현저히 저하되었다. 다른 시기에 시행한 실험결과와 비교하는 것은 무리가 있겠지만 본 실험에서 3군의 회복률은 저자들의 과거 실험에서 아데노신이 포함되지 않았던 군의 회복률 보다도 오히려 낮았다⁷⁾. 이러한 결과는 적정용량의 아데노신은 A2 수용체를 활성화시켜 관상동맥 관류량을 어느정도 유지할 수 있으나 과용량의 아데노신은 심근의 허혈시에 심근 손상을 보호하지 못하거나 오히려 심근 손상을 악화시킨다고 볼 수 있다. 그 외의 혈액학적 수치인 수축기 대동맥압, 대동맥 박출량 및 심박출량도 2군에서 가장 우수한 회복률을 나타내었고, 1군도 2군에 비해서는 회복률이 저하되었지만 3군에 비해서는 현저하게 우수하였다. 심박동수나 관상동맥 관류량과 마찬가지로 3군은 심각한 회복률의 저하를 나타내었으며, 대동맥박출량의 경우에는 박출량이 전혀 없었던 경우도 있어 심각한 심근손상을 의심할 수 있었다. 그러나 심정지 유도시에 1군과 2군에 비해 통계적으로 유의하게 빨리 심정지가 유도되었고 심근의 손상정도를 보여주는 CPK나 lactic acid의 수치가 2군에 비해서는 높으나 통계적인 유의성을 갖지 않는 것으로 미루어 3군의 회복률이 낮은 이유는 심근손상 외에도 어떠한 원인에 의한 동면심근의 발생에 기인하는 것으로 보는 것이 타당할 것으로 생각된다. 동면심근의 발생은 과다한 아데노신의 투여에 의한 ATP의 과다생성으로 심근의 과수축이 유발되고 상대적으로 관상동맥관류량이 감소되어 심근의 심각한 허혈상태에 따른 동면심근 발생 가능성과, A1 수용체의 자극에 의해 칼슘의 세포 내로의 유입장애에 따른 동면심근의 발생가능성이 있을 것으로 생각된다. 또 다른 이유로 ischemic preconditioning의 역할도 생각해 볼 수 있다. 즉 마취된 쥐로부터 심장을 적출하여 심폐체의 순환모델에 연결할 때까지는 대부분 5분 이내에서 이루어졌지만, 이는 심근의 ischemic preconditioning 상태를 전제할 수 있을 것이다. 그러나 Engler⁹⁾에 의하면 아데노신은 ischemic pre-

conditioning에 중요한 역할을 하지만, 심허혈 시간이 2분 이내에는 영향이 없고 5분을 초과하는 경우에 영향을 주며, 30분에서 60분 정도 관류를 시키면 잔여효과가 없어지는 것으로 보고하고 있다. 따라서 ischemic preconditioning이 실험 결과에 미치는 영향은 적을 것으로 생각된다. 그러나 저자들이 심장적출 시에 심허혈 시간을 정확히 측정하지 않았기 때문에 ischemic preconditioning의 역할을 확인하기 위해서는 좀 더 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

저자들의 실험 결과 심근보호를 위해 아데노신을 심정지액에 포함시킬 때는 주입되는 양이 0.75 mg/Kg/min이 가장 적절할 것으로 생각되며, 이 양보다 적은 경우에는 심근보호의 기능은 약화되나 심근 손상은 악화시키지는 않는 것으로 생각되나 과다하게 투여하는 오히려 심각한 심근손상을 유발할 수 있다는 것을 나타내고 있다. 그러나 저자들의 실험 결과는 격리된 심폐체의순환모델에 연결된 쥐의 심장에서도 출된 것으로서, 실제 임상에서는 백혈구나 혈소판의 활성화가 재판류 손상의 주원인으로 제기되지만 저자들의 실험에서는 재판류손상에 대한 이들의 역할이 배제된 상태였다. 또한 임상적으로 외부에서 투여하는 아데노신은 교감신경 반사와 구심성반사를 통하여 흉통과 흉부 불편감을 유발할 뿐 아니라 경동맥동의 화학수용체를 자극하여 호흡을 증가시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있기 때문에²⁰⁾ 아데노신을 임상적으로 사용할 때는 좀 더 안전한 투여방법과 용량에 대한 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

결 론

아데노신의 심근보호효과, 특히 재판류손상에 대한 보호효과에 대해서는 많은 연구가 이루어지고 있다. 그러나 가장 효과적인 심근보호효과를 얻기 위한 아데노신의 투여방법이나 적정용량에 대해서는 보고가 다양하다. 이에 저자들은 자체제작한 심폐체의순환 모델로 심정지액 속에 포함된 아데노신의 적정용량에 대하여 연구하였다. 연구결과 심정지액속에 첨가한 아데노신이 0.75 mg/Kg/min으로 주입된 실험군이 0.5 mg/Kg/min 및 1 mg/Kg/min으로 주입된 실험군보다 우수한 심근의 회복률을 나타내었다. 특히 1 mg/Kg/min이 주입된 실험군은 현저한 회복률의 저하를 보였는데 그 원인으로 동면심근의 유발과 더불어 심각한 심근손상의 발생가능성을 생각할 수 있으나 이는 좀 더 연구가 있어야 할 것으로 생각된다. 본 실험은 재판류손상의 중요 원인인 백혈구와 혈소판이 배제된 상태에서 도출된 결과이므로 실제 임상에 적용하기 위해서는 지속적인 연구와 세심한 주의가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Cunningham JN, Adams PX, Knopp EA, et al. *Preservation of ATP, ultrastructure, and ventricular function after aortic cross clamping and reperfusion.* J Thorac Cardiovasc Surg 1979;78:708-20.
2. Schaper J, Schwarz F, Kittstein H, Kreisel E, Winkler B, Hehrlein FW. *Ultrastructural evaluation of the effects of global ischemia and reperfusion on human myocardium.* J Thorac Cardiovasc Surg 1980;28:337-42.
3. Balderman SC, Bhayana IN, Binette P, Chan A, Gage AA. *Perioperative preservation of myocardial ultrastructure and high energy phosphates in man.* J Thorac Cardiovasc Surg 1981;82:860-9.
4. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. *Cellular protection during myocardial ischemia.* Circulation 1976;54:193-202.
5. Hearse DJ, Garlick PB, Humphley SB. *Ischemic contracture of the myocardium: Mechanism and prevention.* Am J Cardiol 1977;39:986-93.
6. 이호철, 정태은, 이동협 등. Adenosine 을 함유한 심정지액의 심근보호 효과. 대흉외지 1996;29:199-207.
7. 유경종, 강면식, 이교준, 임상현, 김종훈, 조범구. 심근의 허혈시 아데노신을 함유한 심정지액의 심근보호효과. 대흉외지 1997;30:847-53.
8. Berne RM. *The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow.* Circ Res 1980;47:807-13.
9. Engler RL. *Harnessing nature's own cardiac defense mechanism with Adenosine, an Adenosine regulating agent.* J Card Surg 1994;9[Suppl]:482-92.
10. Ely SW, Berne RM. *Protective effects of adenosine in myocardial ischemia.* Circulation 1992;85:893-904.
11. Gatell JA, Barner HB, Shevde K. *Adenosine and Myocardial protection.* J Cardiothorac Vasc Anesth 1993;7:466-80.
12. Pasque MK, Wechler AS. *Metabolic intervention to affect myocardial recovery following ischemia.* Ann Surg 1984;200:1-11.
13. Freilich A, Tepper D. *Adenosine and its cardiovascular effect.* Am Heart J 1992;123:1324-8.
14. Headrick JP, Berne RM. *Endothelium-dependent and -independent relaxations to adenosine in guinea pig aorta.* Am J Physiol 1990;259:H62-7.
15. Hernandez J, Ribeiro J. *Adenosine and ventricular automaticity.* Life sciences 1995;57:1393-9.
16. Shen WK, Kurachi Y. *Mechanisms of Adenosine mediated actions on cellular and clinical cardiac physiology.* Mayo Clin Proc 1995;70:274-91.
17. Schubert T, Vetter H, Owen P, et al. *Adenosine cardioplegia.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989;98:1057-65.
18. Bolling SF, Bies LE, Gallagher KP, Bove EL. *Enhanced myocardial protection with adenosine.* Ann Thorac Surg 1989;47:809-15.
19. Bolling SF, Bies LE, Bove EL, Gallagher KP. *Augmenting intracellular adenosine improves myocardial recovery.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:469-74.
20. Hori M, Kitakaze M. *Adenosine, the heart, and coronary circulation.* Hypertension 1991;18:565-74.
21. Weisel RD, Mickle DAG, Finkle CD, et al. *Delayed myocardial metabolic recovery after blood cardioplegia.* Ann Thorac Surg 1989;48:503-7.
22. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. *The wavefront phenomenon of ischemic cell death: Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs.* Circulation 1977;56:786-94.
23. Quaife RA, Kohmoto O, Barry WH. *Mechanisms of reoxygenation injury in cultured ventricular myocytes.* Circulation 1991;83:566-77.
24. Dreyer WJ, Michael LH, West S, et al. *Neutrophil accumulation in ischemic canine myocardium: Insights into time course distribution and mechanism of localization during early reperfusion.* Circulation 1991;84:400-11.
25. 강면식, 유경종, 조범구. 심마비용액의 삼투압이 심근보호에 미치는 영향 -연세의대 심마비용액과 성토마스병원 심마비용액의 비교연구-. 대흉외지 1989;22:927-35.

=국문초록=

배경: 아데노신은 심근의 허혈상태에서 심근세포로부터 분비되어 부정맥과 심근허혈 및 수술후 재관류손상을 억제시키는 호르몬으로 알려져 있다. 아데노신의 심근보호 효과에 대한 연구는 주로 심정지액 속에 포함시킨 아데노신의 효과에 대하여 이루어 지고 있으나, 심정지액 속에 포함된 아데노신의 적정용량에 대해서는 보고가 다양하다. 저자들은 자체제작한 심폐체외순환 모델을 이용하여 단일용량의 아데노신(0.75 mg/Kg/min)이 우수한 심근보호효과를 나타낸 결과를 보고한 바 있으나 적절한 용량이었는지에 대한 확신은 없다. 따라서 본 연구의 목적은 심정지액 속에 포함된 아데노신의 적정용량을 알아보는 데 있다. **대상 및 방법:** 연구방법은 쥐를 이용하여 심정지시 심정지액(St. Thomas 심정지액)에 첨가한 아데노신의 용량에 따라 1군(0.5 mg/Kg/min), 2군(0.75 mg/Kg/min) 및 3군(1 mg/Kg/min)으로 나누어 각각 10마리씩 실험하여 비교하였다. 마취 후 적출된 쥐심장의 대동맥과 좌심방에 도관을 삽관한 후에 심폐체외순환 모델에 연결하여 비작업성 순환과 작업성 순환을 시행하면서 혈액학적 수치를 측정하여 이를 대조값으로 이용하였다. 심정지액을 주입하여 심정지를 유도한 후에 90분간 허혈상태로 유지한 다음 비작업성 순환을 시행 후 작업성 순환으로 바꿔 10분, 30분 및 60분에 혈액학적 수치(심박동수, 수축기 대동맥압, 1분간 대동맥 박출량 및 관동맥관류량)를 측정하고, 생화학적 검사(CPK, Lactic Acid) 및 심장의 수분함유량도 측정하였다. 측정된 수치는 심정지 전 측정된 대조값에 대한 백분율로 환산하여 비교하였다. **결과:** 실험 결과 심정지 전에 측정된 대조값 사이에는 세군 사이의 통계적인 유의성이 없었다. 심정지액의 주입 후 3군에서 가장 빨리 심정지가 일어났으며 ($p<0.05$), 재관류 후 심박동이 돌아온 시간은 1군과 2군이 3군에 비하여 통계학적으로 유의하게 심박동이 빨리 돌아 왔다 ($p<0.05$). 그러나 1군과 2군 사이에는 유의성이 없었다. 심장의 재관류 후 측정된 심박동수의 회복률에서 10분에 측정된 값은 세군 사이에 유의성이 없었으나, 30분과 60분에 측정된 값은 1군이 2군과 3군에 비하여 유의하게 높았으며($p<0.05$), 2군도 3군에 비하여 유의하게 높았다($p<0.05$). 수축기 대동맥압의 회복률, 1분 동안의 대동맥 박출량 및 심박출량(1분 동안의 대동맥 박출량과 관동맥관류량을 합산한 값)은 10분, 30분 및 60분에서 모두 2군이 1군과 3군에 비하여, 1군은 3군에 비하여 유의하게 높았다($p<0.05$). 관동맥관류량의 회복률은 10분과 30분에 측정된 값은 2군이 1군과 3군에 비하여, 1군은 3군에 비하여 유의하게 높았으며($p<0.05$), 60분에 측정된 값은 1군과 2군이 3군에 비하여 유의하게 높았다($p<0.05$). 심근의 수분함유량과 관상동맥 관류량의 생화학적 검사결과 CPK와 Lactic Acid는 세군 사이에 유의성이 없었다. **결론:** 이상의 결과로 아데노신을 심정지용액에 첨가시 비교적 적정 용량은 0.75 mg/Kg/min 을 투여하는 것이 적절할 것으로 생각된다.

- 중심단어:** 1. 아데노신
2. 심근보호
3. 심근재관류
4. 랑겐도르프모형