

위대망동맥의 혈관 수축제 및 이완제에 대한 반응

이 종 태* · 이 응 배* · 박 창 룰* · 김 인 겸** · 유 완 식*** · 유 영 선****

=Abstract=

Reactivity of Human Isolated Gastroepiploic Artery to Constrictor and Relaxant Agents

Jong Tae Lee, M.D.*, Eung Bae Lee, M.D.*, Chang Ryul Park, M.D.*,
In Kyeom Kim, M.D.**, Wan Sik Yu, M.D.***, Young Sun Yoo, M.D.****

Background: The gastroepiploic artery is not only an alternative graft but also may be considered an important primary graft for coronary revascularization. However, the long-term patency of the gastroepiploic arterial graft is yet to be determined and the incidence of perioperative spasm and long-term patency of a coronary graft may be affected by the properties of the graft response to certain vasoactive substances. The reactivity of the gastroepiploic artery to vasoactive substances has not been studied extensively and the results of the studies are contradictory. **Material and Method:** This study was designed to test the reactivity of human gastroepiploic artery to four constrictors and four relaxants. The middle sections of the human gastroepiploic arteries were collected from the patients undergoing gastrectomy and the arterial rings with intact endothelium were suspended in organ baths for isometric tension recording. **Result:** Epinephrine, norepinephrine, and potassium chloride induced the maximum constriction to higher forces ($7.0 \pm 1.1\text{g}$, $6.6 \pm 0.9\text{g}$, and $6.5 \pm 1.1\text{g}$) than 5-hydroxytryptamine did ($3.8 \pm 1.7\text{g}$, $p < 0.05$). Nitroprusside and histamine induced almost full relaxation in the gastroepiploic arteries precontracted with norepinephrine. There was no significant difference between two relaxants regarding maximum relaxation force. Acetylcholine induced the maximum relaxation to weaker force when compared with nitroprusside and histamine ($p < 0.05$), and isoproterenol was the weakest of the relaxants ($p < 0.05$ compared with acetylcholine). **Conclusion:** The gastroepiploic artery has a strong capacity of endothelium-dependent relaxation which could have an important influence on long-term patency. The gastroepiploic artery exhibits a potent contractility to catecholamines

* 경북대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Kyungpook National University

** 경북대학교 의과대학 약리학교실

Department of Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University

*** 경북대학교 의과대학 일반외과학교실

Department of Surgery, School of Medicine, Kyungpook National University

**** 계명대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Keimyung University

† 본 논문은 제29차 대한흉부외과학회 학술대회에서 구연되었습니다.

논문접수일 : 98년 1월 26일 심사통과일 : 98년 6월 13일

책임저자 : 이종태, (700-721) 대구광역시 중구 삼덕동 2가 50, 경북대학교 의과대학 흉부외과학교실. (Tel) 053-420-5672, (Fax) 053-426-4765

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

and the enhanced contractility may facilitate vasospasm in the presence of high circulating levels of catecholamines. Nitroprusside, a potent relaxant in gastroepiploic artery, might be beneficial for the treatment of gastroepiploic arterial graft spasm. The gastroepiploic arterial graft with intact endothelium may respond weakly to beta-adrenoceptor agonist and 5-hydroxytryptamine.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:884-92)

Key word : 1. Gastroepiploic artery
2. Vasoactive substance

서론

위대망동맥이 관상동맥우회로이식술에 사용되는 이식혈관으로서 관심을 끌게 된 것은 1980년대 중반 관상동맥우회로이식술 후 내유동맥의 장기 개통성이 복재정맥에 비하여 우수하다는 것이 알려진 다음부터였다¹⁾. 처음에는 재수술을 하는 경우 등에서 사용 가능한 다른 이식혈관이 없을 때만 선택되었으며 이식되는 장소도 심장 후면에 위치하고 있는 후하행지 등에 제한되었으나, Lytle 등²⁾ 및 Suma 등³⁾은 좌전하행지에도 우회로이식술을 하였고, 이들에 의해 위대망동맥의 중단기 개통성이 내유동맥의 것과 비슷한 것으로 보고된 바 있으며 일차 수술에서도 선택되는 경우가 늘어나서 최근에는 내유동맥과 복재정맥 다음으로 중요한 이식혈관이 되었다.

내유동맥은 동맥경화를 일으키는 성분들의 혈관벽내 침투를 방지하는 탄력층이 대부분 잘 발달되어 있으나 위대망동맥은 탄력층에 구멍이 나 있는 경우가 많은 편이다⁴⁾. Suma와 Takanashi⁵⁾에 의하면 심한 관상동맥 질환으로 인하여 관상동맥우회로이식술을 하는 환자들에서 채취한 내유동맥과 위대망동맥의 동맥경화 정도를 비교했을 때 위대망동맥이 보다 심하였다고 하였다. 또한 위대망동맥에는 탄력섬유의 양이 적고, 근육세포가 많은 편이어서 혈관수축제, 온도 및 기계적 자극에 보다 쉽게 수축하거나 경련을 일으킬 가능성이 있으므로 이 혈관의 장기 개통성이 내유동맥 만큼 우수할 것인가 하는 데는 의문이 있다고 하였다¹⁾.

국외에서는 20여년전부터 내유동맥이 관상동맥우회로이식술에 이식혈관으로 사용되어 왔기에 이 혈관의 수축제 및 이완제에 대한 반응을 연구한 결과가 다수 지상발표된 바 있다^{6,7)}. 근래에는 위대망동맥과 내유동맥의 반응도를 비교한 결과가 발표되고 있으며, Koike 등⁸⁾은 위대망동맥과 내유동맥의 수축제에 대한 반응이 서로 비슷하다고 하였고, O'Neil 등⁹⁾은 두 혈관의 각 약제에 대한 반응도가 다양하며 내유동맥이 경련을 일으킬 가능성이 보다 크다고 하였으며, Li 등¹⁰⁾

은 혈소판에서 유리되는 성분들에 대하여 위대망동맥의 반응도가 더 크므로 수술후에 경련을 방지하기 위하여 항혈소판제 및 혈관이완제 투여가 필요하다고 하는 등 연구 결과들이 일치하지 않고 있다.

국내에서는 최근 수년간 내유동맥 및 복재정맥을 이용한 관상동맥우회로이식술례들이 급격히 증가된 바 있으나^{11,12)} 위대망동맥을 이용한 수술 및 수술후 개통성에 대한 지상발표가 없는 실정이다. 그러나 앞으로 재수술례 및 동맥만을 이식혈관으로 선택하는 예가 늘어난다면, 국외에서도 그러했듯이, 위대망동맥의 중요성은 더욱 커질 것이다.

본 실험연구의 목적은 관상동맥우회로이식술 후 빈번하게 사용되는 심근변력제 들과 혈관이완제들에 대한 반응도 및 혈소판에서 유리되는 성분들에 대한 위대망동맥의 반응도를 측정함으로써 연구 대상이 된 약제들의 사용 지침을 세우거나 항혈소판제제의 필요성을 검토하고 이식도관으로서의 기능 및 개통성을 추정해보는데 있다.

대상 및 방법

1. 재료 획득 및 방법

위암으로 인하여 위절제술을 시행하는 예들 중에서 채취하고자 하는 위대망동맥 주변에 위암의 침범 또는 임파절이 없는 경우에 한하여 5 cm 정도의 위대망동맥을 채취하였다. 환자들의 평균 연령은 60세였고, 남녀별로는 남자 15명, 여자 7명이었으며 수술전에 고혈압, 당뇨병 및 혈관작용제의 사용은 없었다(Table 1).

채취부위는 위대망동맥의 중간 부위이고 혈관의 손상을 방지하기 위하여 주변의 지방조직과 함께 절제하여, 즉시 4°C의 modified Krebs-Henseleit 액이 들어있는 용기에 넣어서 5분 이내에 실험실로 운반하였다. 실험실에서 Krebs액에 담긴 채로 혈관주위의 조직을 제거한 후 3 mm 길이로 잘라서 고리절편으로 만든 다음, organ bath에 장치 할 수 있도록 2 개의 가는 철사로 만들어진 삼각형 고리를 각 절편에 끼웠

Table 1. Clinical characteristics of patients

| | |
|-------------------------|------------|
| Age | 60±6 years |
| Sex | |
| Male | 15 |
| Female | 7 |
| Operative procedure | |
| Subtotal gastrectomy | 19 |
| Total gastrectomy | 3 |
| Associated disease | |
| Hypertension | 0 |
| Diabetes mellitus | 0 |
| Vasoactive drug therapy | 0 |

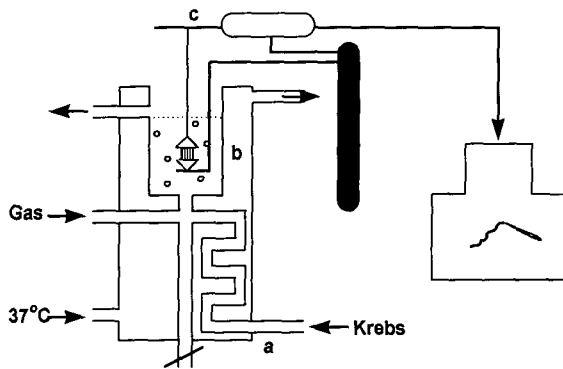


Fig. 1. Schematic of organ bath apparatus with strain-gauge transducer. a indicates 20ml water-jacketed glass organ bath; b, artery ring segment mounted on two stainless-steel wires; c, upper wire attached to force transducer

으며, 이때 내피세포가 손상을 받지 않도록 주의하였다. 각 절편은 37°C의 Krebs액이 충전된 20 ml 용량의 organ bath들에 장치하였으며 절편의 하단에 위치한 고리는 organ bath에 고정하였고, 상단의 고리는 Grass FTO3E 변환기(Grass Instrument Co. Quincy, Mass. U.S.A)에 연결하여 Grass model 7 polygraph로 등장성 긴장도(isometric tension)를 기록할 수 있도록 하였다. 실험기간 동안 bath내에 95% 산소와 5% 이산화탄소의 혼합가스를 계속 주입하였으며, Krebs액은 30분마다 교환하였다. Krebs액의 구성은 NaCl 115, NaHCO₃ 2.5, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, MgCl₂ 1.2, KH₂ PO₄ 1.2 및 Glucose 10.0 mM로서 37.0±0.5°C 에서 pH가 7.40±0.05가 되도록 하였다 (Fig. 1).

2. 수축실험

각 절편에 2 g의 장력을 가한 후 120분 정도 기다리면서 완전히 평형을 이루었을 때 각 organ bath에 KCl을 50 mM의

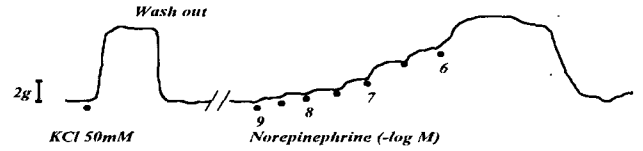


Fig. 2. Chart record of isometric tension(g) from a gastro-epiploic arterial ring. Norepinephrine was added over a dose range of 10⁻⁹ to 10⁻⁶ M

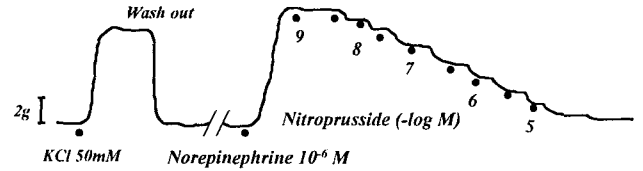


Fig. 3. Chart record of isometric tension(g) from a gastroepiploic arterial ring precontracted with 10⁻⁶ M norepinephrine. Nitroprusside was added over a dose range of 10⁻⁹ to 10⁻⁵ M

농도가 되도록 투여하여 등장성 수축을 측정하였고, 최대 수축치가 4 gm이상되는 절편들만 실험대상으로 하였다. 수차례 충전액으로 세척하여 휴식기 장력이 다시 평형상태를 이룬 후 수축제를 투여하면서 수축반응 곡선을 기록하였다.

KCl은 12 mM에서 시작하여 60 mM까지 투여하였고 epinephrine, 5-hydroxytryptamine 및 norepinephrine은 10~9M에서 시작하여 10~6M까지 0.5-log-unit씩 농도를 증가시키면서 투여하였으며, 한 개의 절편에서 한 개의 수축제에 대한 반응만을 측정하였다. 각 수축제별로 최소한 7개 이상의 절편에서 수축곡선을 기록하였고 농도를 증가시키기 전에 반응이 안정된 것을 반드시 확인하였다(Fig. 2).

3. 이완실험

수축실험에서와 동일한 방법으로 organ bath내에 절편들을 장치하여 평형이 이루어진 후 농도가 50 mM이 되도록 KCl을 투여하여 수축반응을 봄으로써 손상을 입지 않은 것으로 판단되는 절편들을 실험대상으로 하였고, 수축실험이 끝난 절편들을 대상으로 했을 때는 KCl을 투여하지 않고 세척만을 반복하여 평형이 이루어 졌을 때 이완 실험을 시작하였다. 절편들이 평형상태를 이룬 후 10-6M의 norepinephrine으로 아최대수축(submaximal contraction)을 유도한 후 acetylcholine, histamine, isoproterenol 및 nitroprusside를 10-9M의 농도에서 시작하여 0.5-log-unit씩 농도를 증가시키면서 10-5M까지 투여하면서 이완반응을 기록하였다. 각 이완제별로 최소한 6개 이상의 절편에서 이완곡선을 기록하였고, 한 개의 절편에서 한 개의 이완제에 대한 반응만을 측정하였다(Fig. 3).

Table 2. The effect of constrictors in the human gastro-epiploic arteries

| Agent | n | 50mM KCl constriction(g) | Maximum constriction(g) | EC50 (-logM) ^a |
|----------------|----|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 5-HT | 10 | 7.1±1.7 | 3.8±1.7 | 6.8±0.2 |
| Norepinephrine | 10 | 6.3±1.0 | 6.6±0.9* | 6.6±0.2 |
| Epinephrine | 12 | 6.6±1.3 | 7.0±1.1* | 6.6±0.2 |
| KCl | 7 | 6.1±1.0 | 6.5±1.1* | 15.9±3.0 |

Values are mean±SD

5-HT : 5-hydroxytryptamine

n: number of rings

*: p<0.05 compared with 5-hydroxytryptamine

a: mM in KCl

EC50: effective agent concentration producing 50% of maximum constriction

4. 자료 및 통계처리

수축치는 gram으로 표시하였고, 이완치는 norepinephrine으로 유도된 수축치에 대한 백분율로서 나타내었다. 약제의 민감도를 나타내는 effective concentration₅₀(이하 EC₅₀)은 최대 수축 또는 최대이완의 50%를 일으키는 약제의 농도를 각각의 반응곡선에서 구하여 -logM로 표시하였다. 약제간의 최대 수축치, 최대이완치 및 EC₅₀의 비교는 분산분석을 하고 다중비교는 Tukey법을 이용하였다. 약제농도 및 약제와 농도의 상호작용이 수축 및 이완에 미치는 영향을 보기 위하여 반복측정에 의한 분산분석을 실시하였다.

5. 시약

Epinephrine, norepinephrine, 5-hydroxytryptamine(이하 5-HT), isoproterenol, nitroprusside, histamine 및 acetylcholine은 Sigma사 (St. Louis, MO U.S.A)제품을 사용하였고, KCl은 Shinyo pure chemicals사 (Osaka, Japan)제품을 사용하였다.

결 과

수축제를 투여하기전 50mM KCl에 의한 위대망동맥 절편의 등장성 수축치는 epinephrine 군 6.6±1.3g, norepinephrine 군 6.3±1.0g, 5-HT 군 7.1±1.7g 및 KCl 군 6.1±1.0g으로서 각 수축제 투여군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 2). 수축제 투여에 따른 반응은 epinephrine, norepinephrine 및 5-HT 투여군에서는 10⁻⁷M까지 약제의 농도가 증가함에 따라 서로 비슷하게 수축력이 증가하다가 10⁻⁶M까지는 농도의 증가에 따라 epinephrine군과 norepinephrine군에서는 수축력이 크게 증가한 반면 5-HT 군의 수축력 증가는 이들에 비해 적었다(Fig. 4). KCl 투여군에서는 약제의 농도가 증가함에 따라

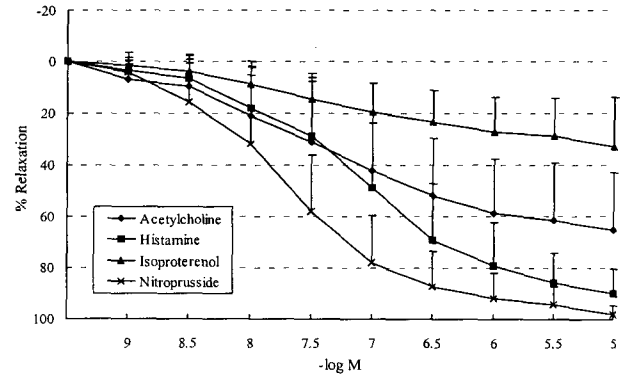


Fig. 4. Mean concentration-response curves for constrictors in gastroepiploic arterial rings.

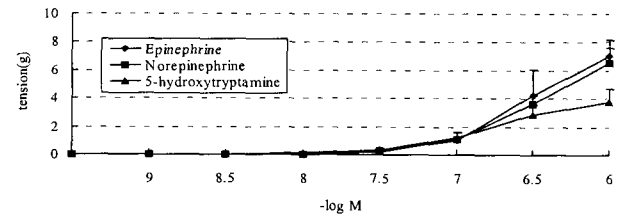


Fig. 5. Mean concentration-response curve for potassium chloride in gastroepiploic arterial rings.

25 mM까지 수축력이 크게 증가하다가 60 mM까지는 완만한 증가폭을 보였다(Fig. 5). 수축제의 투여에 따른 최대수축치는 epinephrine 군 7.0±1.1g, norepinephrine 군 6.6±0.9g 및 KCl 군 6.5±1.1g으로서 이들 3군간에는 뚜렷한 차이는 없었으나 5-HT 군에서는 3.8±1.7g으로서 전자 세가지 약제들에 비해 유의하게 낮은 수축치를 보였다(p<0.05, Table 2). 수축제 투여후 -logEC₅₀(M)은 epinephrine군 6.6±0.2, norepinephrine 군 6.6±0.2 및 5-HT 군 6.8±0.2로서 비슷하였고 KCl 군의 EC₅₀은 15.9±3.0mM이었다(Table 2).

이완제들을 투여하기전 50 mM KCl에 의한 수축치는 isoproterenol 군 5.3±1.4g, acetylcholine 군 6.2±1.2g, histamine 군 6.2±1.8g 및 nitroprusside군 6.3±1.8g으로서 각 이완제 투여군간에 유의한 차이가 없었다(Table 3). 이완제 투여에 따른 반응은 각 약제 투여군 전부에서 농도의 증가에 따라 이완력이 증가되었고, nitroprusside 군과 histamine 군에서는 최고농도에서 10⁻⁶M norepinephrine에 의한 수축의 거의 전부를 이완시켰다(Fig. 6). 이완제 투여에 따른 최대이완치는 isoproterenol 군 33±19%, acetylcholine 군 65±22%, histamine 군 90±10% 및 nitroprusside군 98±3%로서 nitroprusside 군 및

Table 3. The effect of relaxants on norepinephrine- induced constriction of the human gastroepiploic arteries

| Agent | n | 50mM KCl constriction(g) | Maximum relaxation (% relaxation) | EC50 (-log M) |
|---------------|---|-----------------------------|--------------------------------------|------------------|
| Isoproterenol | 7 | 5.3±1.4 | 33±19 | 7.4±0.3 |
| Acetylcholine | 6 | 6.2±1.2 | 65±22a | 7.3±0.4 |
| Histamine | 9 | 6.2±1.8 | 90±10b | 7.0±0.4 |
| Nitroprusside | 6 | 6.3±1.8 | 98±3b | 7.8±0.5 |

Values are mean±SD

n: number of rings

a: p<0.05 compared with isoproterenol

b: p<0.05 compared with isoproterenol and acetylcholine

EC50: effective agent concentration producing 50% of maximum relaxation

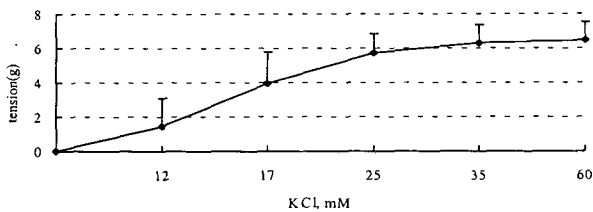


Fig. 6. Mean concentration-response curves for relaxants in gastroepiploic arterial rings precontracted with 10⁻⁶ M norepinephrine

histamine 군간에는 차이가 크지 않았으나, 이들과 acetylcholine 군간에 유의한 차이가 있었으며(P<0.05), acetylcholine 군과 isoproterenol 군간에도 유의한 차이를 보였다(p<0.05, Table 3). 이완제 투여에 따른 -logEC50(M)은 isoproterenol 군 7.4±0.3, acetylcholine 군 7.3±0.4, histamine 군 7.0±0.4 및 nitroprusside 군 7.8±0.5로서 각 이완제 투여군간에 뚜렷한 차이가 없었다(Table 3).

약제, 농도 및 약제와 농도의 상호작용이 위대망동맥의 수축 및 이완에 영향을 미치는지 여부를 알아보았을 때는 3가지 인자 모두 영향을 미치는 것으로 나타났다(Table 4, 5).

고 찰

관상동맥우회로이식술후 내유동맥의 개통성이 복재정맥의 것보다 우수하며 이는 동맥의 내피세포에서 분비되는 내피 유도성 이완인자에 의한 혈관 이완 효과와 항혈소판인자의 역할에 기인하는 것으로 알려진 이후부터 최근까지 내유동맥이 가장 먼저 선택되는 혈관이 되었으나 그 숫자가 제한되어 있으므로 여러 곳에 우회로술을 해야 할 때는 순차적 문합법을 사용하거나 복재정맥이 추가로 사용되어 왔다¹³⁾.

Table 4. The effect of agent and concentration on the constriction of the human gastroepiploic arteries

| Variable | Mean square | F value | Significance |
|---------------------|-------------|---------|--------------|
| Agent | 7.3105 | 4.17 | p<0.0255 |
| Concentration | 162.6255 | 237.09 | p<0.0001 |
| Concentration*agent | 5.0575 | 7.37 | p<0.0001 |
| Error | 0.6857 | | |

a: Interaction between concentration and agent

Table 5. The effect of agent and concentration on the relaxation of the human gastroepiploic arteries

| Variable | Mean square | F value | Significance |
|---------------------|-------------|---------|--------------|
| Agent | 20625.3315 | 10.62 | p<0.0001 |
| Concentration | 18394.8810 | 172.99 | p<0.0001 |
| Concentration*agent | 1040.8267 | 9.79 | p<0.0001 |
| Error | 106.3368 | | |

a: Interaction between concentration and agent

Pym 등¹⁴⁾이 최초로 위대망동맥을 우관상동맥 및 심장 후면의 회선지 분지들에 문합하여 관상동맥우회로이식술을 하였고, Suma 등³⁾는 좌전하행지에도 문합한 바 있다. 일차수술에서 내유동맥과 복재정맥을 이식혈관으로 사용한 바있는 예들에서 Lytle 등²⁾는 위대망동맥을 사용하여 재수술을 하였을 때 조기 개통성은 우수하였으며, 조직학적 검사에서 동맥경화의 소견이 없을 뿐 아니라 형태도 내유동맥과 구별할 수 없을 정도로 비슷하였다고 하였다. 또한 Suma 등³⁾도 관상동맥우회로이식술 후 위대망동맥의 중단기 개통성은 우수하다고 하였으나 장기 개통성에 대한 지상 보고는 없는 실정이다.

van Son 등¹⁵⁾은 현재 관상동맥우회로이식술에 사용되고 있는 동맥도관들의 미세형태 연구에서 내유동맥은 중막이 얇고 근육세포수가 적으며 내부 탄력층이 잘 발달되어 있어서 동맥경화가 잘 생기지 않고 우수한 장기 개통성을 보인다고 하였다. 벽이 두꺼운 요골동맥은 이식편으로 적당치 않을 것이며 위대망동맥과 하복벽동맥은 각 이식편(pedicled graft)으로 사용되면 장기 개통성이 좋을 것이라고 하였다.

혈관은 혈관수축제 및 물리적 자극에 의해서 수축 또는 경련을 일으킬 수 있는데 Suma¹⁶⁾는 관상동맥우회로이식술 후 시행한 혈관조영술 도중 카테터에 의한 위대망동맥의 경련을 보고하면서 위대망동맥을 주위조직으로 부터 박리할 때 경련이 자주 발생하므로 전 레에서 papaverin을 혈관내로 주입한다고 하였다.

관상동맥우회로이식술 후 이식된 동맥들은 정맥에 비해

내경이 작은편이기 때문에 수술직후에 경련이 발생하면 관상동맥으로의 혈류가 갑자기 감소하여 심근손상을 초래할 수 있고 경련이 반복되는 경우에는 장기 개통성이 떨어질 가능성이 있다고 하며, 이러한 경련발생에 관한 연구는 인체 내에서는 불가능하므로 학자들이 대상 혈관에 대하여 organ bath 기법으로 혈관작용제에 대한 반응 실험을 하였고, 내유동맥에 대해서는 많은 실험결과가 보고된 바 있으나 위대망동맥의 실험은 그 수가 적을 뿐 아니라 결과들이 일치하고 있지 않다^{8~10}.

He 등⁶은 내유동맥을 대상으로 norepinephrine을 포함한 몇 가지 수축제들의 수축력을 비교했을 때 U46619가 가장 강력했으며, 칼슘길항제들의 이완력을 비교했을 때는 nifedipine이 가장 강하였고 glyceryl trinitrate로 전 처치 했을 때 수축제들에 반응을 보이지 않음으로써 본 약제가 내유동맥의 경련 예방에 사용될 수 있을 것이라고 하였다. 위대망동맥에서 He 등¹⁷은 endothelin-1과 U46619가 norepinephrine보다 더 강력한 수축력을 보였다고 하였으며, 내피세포가 보존된 동맥 이식편에 대한 수축제들은 수축력의 강도에 따라 두가지 형으로 나눌 수 있는데 강한 수축제인 제 1형에 속하는 것들로는 endothelin, prostaglandin 및 α 1-adrenoceptor 촉진제 등이 있으며, 약한 수축제인 제 2형에는 5-HT 등이 있다고 하였다. 그러나 5-HT가 내피세포가 보존된 동맥들에서 약한 수축력을 보이는 것은 수축작용과 함께 내피세포 의존성 이완작용을 동시에 하기 때문이고 내피세포가 손상된 경우에는 강한 수축력을 보일 수 있을 것이라고 하였으며, 본 실험에서도 5-HT는 epinephrine 및 norepinephrine보다 유의하게 약한 수축력을 보였다.

Yang 등¹⁸에 의하면 norepinephrine에 의한 위대망동맥의 수축이 내유동맥보다 3배 강하므로 혈중 catecholamine들의 농도가 높을 때는 경련이 발생될 수 있다고 하였고, 본 실험에서도 norepinephrine과 epinephrine이 위대망동맥에 대하여 강한 수축력을 보였으며, Koike 등⁸은 ergonovine, serotonin 및 phenylephrine의 두혈관에 대한 수축력이 서로 비슷하다고 하였다. 활성화된 혈소판으로부터 유리되는 serotonin과 thromboxane A2의 수축력은 내유동맥에서 보다 위대망동맥에서 더 강하므로 위대망동맥을 이식편으로 하여 관상동맥 우회로이식술을 한 경우에는 수술후에 항혈소판 제제 및 혈관이완제의 투여가 필요하다고 하였다¹⁰. O'Neil 등⁹은 위대망동맥과 내유동맥의 수축제들에 대한 반응을 비교해보면, KCl은 위대망동맥에서 강한 수축력을 보였고, norepinephrine과 dopamine은 수축력이 비슷했으며, 5-HT와 thromboxane은 내유동맥에서 강한 수축력을 보였다고 하였다. Chardigny 등¹⁹도 위대망동맥의 thromboxane A2에 대한 민감도가 내유동맥보다 낮다고 하여서 이 부분에 대해서는 더 많은 연구가

필요하다고 하겠다.

O'Neil 등²⁰은 위대망동맥 내피세포의 기능을 평가하기 위한 실험에서 nitric oxide 생성억제제 등을 투여하였을 때 이완제들의 최대이완치가 현저히 감소하였고, 내피세포를 제거하였을 때는 이완이 되지 않아서 이 혈관의 내피세포는 강한 이완 및 항혈소판작용을 할 것이라고 하였다. Yang 등¹⁸은 위대망동맥과 내유동맥 모두 강한 내피의존성 이완력을 가지고 있으며 이것은 장기 개통성 유지에 좋은 영향을 미칠 것이라고 하였다.

본 실험에서는 histamine과 acetylcholine을 사용하여 위대망동맥의 내피의존성 이완을 검사하였는데 두 약제 모두 강한 이완력을 보였고 histamine의 이완력이 유의하게 강했으며 이 결과는 Yang 등¹⁸의 것과 일치하였다.

Histamine은 일부 이형협심증 환자들에서는 관상동맥의 경련을 유발하지만 대부분에서는 관상동맥을 이완시키고 내유동맥에서는 내피의존성 이완인자를 분비시켜 혈관을 이완시킨다고 한다²¹. Ochiai 등²²은 histamine이 정맥은 수축만 시키고, 내유동맥은 저농도에서는 이완시키지만 고농도에서는 수축시키며 위대망동맥은 이완만시킨다고 하였으며 본 실험에서도 강력한 이완력을 보였다.

Nitroprusside는 내피세포와 관련없이 nitric oxide를 직접 생산하고 혈관평활근의 guanylate cyclase를 활성화시켜 cyclic guanosine monophosphate생성을 유도하여 이를 통해 이완작용을 나타내며 현재 관상동맥우회로이식술 후 심장의 후부하를 감소시키기 위하여 가장 흔히 사용되고 있는 약제중의 하나이다²³. Jett 등⁷은 KCl로 수축된 내유동맥을 nitroprusside는 최대수축치의 55%까지 이완시켰고 norepinephrine으로 수축된 경우에는 75%까지 이완시켰으며, 본 실험에서는 norepinephrine에 의해 수축된 위대망동맥을 98%까지 이완시켰다. 따라서 관상동맥우회로이식술 후 norepinephrine을 심근변력제로 사용할 때 nitroprusside를 병용하면 이식된 내유동맥의 경련을 방지하는데 도움이 될 것이며 특히 위대망동맥에서 효과적일 것으로 추정된다.

He 등²⁴에 의하면 내유동맥에서 KCl로 수축을 유도한 후 isoproterenol을 누적 투여하였을 때 최대이완은 14%였고, Jett 등⁷은 칼륨 또는 norepinephrine에 의한 수축에 대하여 isoproterenol은 거의 이완작용이 없었다고 하면서 이들은 내유동맥에는 β -adrenoceptor의 숫자가 적을 것이라고 하였다. 본 실험에서는 위대망동맥에서 α 와 β -adrenoceptor를 동시에 촉진시키는 norepinephrine을 투여했을 때 강한 수축을 보였고, isoproterenol의 최대 이완치는 33%로서 타 이완제들에 비해 유의하게 약한 이완력을 보여서 위대망동맥도 β -adrenoceptor의 숫자가 적은 것으로 판단된다.

He 등²⁵은 관상동맥우회로이식술에 사용되는 동맥들을 체

벽동맥, 내장동맥 및 사지동맥으로 분류하였고, 내장동맥과 사지동맥은 수축제에 대한 반응이 민감하므로 경련이 발생할 가능성이 보다 많은 반면 체벽동맥은 그렇지 않다고 하였다. 또한 이들은 위대망동맥에 있어서 몇가지 수축제들에 의한 최대수축치가 가장 높았으며, 내유동맥, 하복벽동맥 및 관상동맥들의 최대수축치간에는 유의한 차이가 없어서 위대망동맥이 수술후에 경련을 일으킬 가능성이 크다고 하였다.

하나의 혈관에서도 부위에 따라 수축제에 대한 반응이 차이를 보이는데 Toda 등²⁶⁾은 위대망동맥의 근위부는 dopamine의 농도에 비례하여 수축되는데 원위부는 저농도에서는 이완되며 고농도에서는 수축하였다고 하였다. He 등²⁷⁾에 의하면 내유동맥의 원위부는 수축제에 매우 민감하므로 이식된 내유동맥의 술후 경련발생을 줄이기 위해서는 되도록 이식편의 길이를 짧게 하는 것이 바람직하다고 하며 근위부와 중간부위는 원위부 만큼 민감하지는 않지만 전혀 약제에 반응을 하지 않는 부위는 아니므로 혈관 수축력이 있는 약제들에 이 부위가 반응하여 이식편을 통과하는 혈류가 갑자기 감소할 수 있다고 하였다. 본 실험에서는 위대망동맥 중간부위의 수축 및 이완성을 평가 하였으며, 혈관의 기능평가에 사용되는 혈관은 이식편으로 사용될 가능성이 적은 부위 보다는 이식편으로 주로 사용되는 부위를 실험대상으로 하는 것이 좋겠으며 결과를 보고할 때는 대상 부위가 명시 되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

관상동맥우회로이식술에 1987년부터 이식도관으로 사용하기 시작한 위대망동맥의 중단기 개통성은 내유동맥의 것과 비슷한 것으로 알려져 있으며 일차수술에서도 선택되는 경우가 늘어나면서 내유동맥과 복재정맥 다음으로 중요한 이식혈관이 되었다. 아직 장기 개통성이 알려지지 않은 위대망동맥에 대하여 이식도관으로서의 기능과 개통성등을 연구하기 위해서 혈관의 수축성 및 이완성이 조사된바있으나 결과들이 일치하지 않고 있다.

본 실험에서는 위절제술을 받는 환자들에서 수술중에 위대망동맥을 채취하여 고리절편으로 만든 후 organ bath내에 장치하여 혈관 수축제 및 이완제에 대한 반응을 측정함으로써 도관으로서의 가치 평가를 함과 동시에 이식된 도관의 경련발생 및 이의 치료를 위한 이완제 투여 등에 관해 연구하였다.

수축제들 중 epinephrine, norepinephrine 및 KCl은 강한 수축력을 보였고 5-HT의 수축력이 가장 약했으며 전자들의 것과 비교했을 때 유의한 차이를 보였다.

Nitroprusside과 histamine은 norepinephrine으로 유도된 수축

의 거의 전부를 이완시켰으며 acetylcholine의 이완력은 이들의 것에 비해 유의하게 약했다. 이완제들 중 isoproterenol의 이완력이 가장 약했으며 나머지 이완제들의 것과 비교했을 때 유의한 차이를 보였다.

이상에서 위대망동맥의 강한 내피세포 의존성 이완력은 본 혈관이 관상동맥우회로이식술에 도관으로 사용되었을 때 개통성 유지에 중요한 역할을 할 것이고, 위대망동맥은 catecholamine에 대한 반응이 커서 관상동맥우회로이식술후 혈중 catecholamine치가 상승하는 경우에는 이식된 위대망동맥에 경련이 발생할 가능성이 있으며, 이의 치료에는 nitroprusside가 효과적일 것으로 추정된다. 또한 내피세포가 보존된 위대망동맥의 beta-adrenoceptor 촉진제 및 5-HT에 대한 반응은 약할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Suma H. *The right gastroepiploic artery graft*. In: Grooters RK, Nishida H. *Alternative bypass conduits and methods for surgical coronary revascularization*. 1st ed. Futura New York: Publishing Company, Inc. 1994;47-71.
2. Lytle BW, Cosgrove DM, Ratliff NB, Loop FD. *Coronary artery bypass grafting with the right gastroepiploic artery*. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:826-31.
3. Suma H, Wanibuchi Y, Terada Y, Fukuda S, Takayama T, Furuta S. *The right gastroepiploic artery graft: clinical and angiographic midterm results in 200 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:615-23.
4. van Son JAM, Smedts F. *Comparative study between the gastroepiploic and the internal thoracic artery as a coronary bypass graft*. Eur J Cardiovasc Surg 1991;5:505-7.
5. Suma H, Takanashi R. *Arteriosclerosis of the gastroepiploic and internal thoracic arteries*. Ann Thorac Surg 1990;50:413-6.
6. He GW, Rosenfeldt FL, Buxton BF, Angus JA. *Reactivity of human isolated internal mammary artery to constrictor and dilator agents*. Circulation 1989;80:141-50.
7. Jett GK, Guyton RA, Hatcher CR, Abel PW. *Inhibition of human internal mammary artery contractions*. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:977-82.
8. Koike R, Suma H, Kondo K, Oku T, Satoh H, Fukuda S, et al. *Pharmacological response of internal mammary artery and gastroepiploic artery*. Ann Thorac Surg 1990; 50:384-6.
9. O'Neil GS, Chester AH, Schyns CJ, Todjkarimi S, Peper JR, Yacoub MH. *Vascular reactivity of human internal mammary and gastroepiploic arteries*. Ann Thorac Surg 1991;52:1310-4.
10. Li XN, Stulz P, Siebenmann RP, Yang Z, Luscher TF. *Different effects of activated platelets in the right gastroepiploic and internal mammary arteries*. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:1294-302.

11. 유경중, 강면식, 윤양구, 김시호, 장병철, 박한기 등. 관상동맥 우회로 조성술을 병행한 개심수술의 임상성적. 대흉외지 1996;29:171-6.
12. 최종범, 이삼윤. 관상동맥 우회술시 근막 및 정맥등 주위조직이 없는 좌내흉동맥편의 이용. 대흉외지 1995;28:671-7.
13. Luscher TF, Diederich D, Siebenmann R, Lehmann K, Stultz P, von Segesser L, et al. *Difference between endothelium dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts.* N Engl J Med 1988;319: 462-7.
14. Pym J, Brown PM, Charrette EJP, Parker JO, West RO. *Gastroepiploic-coronary anastomosis: a viable alternative bypass graft.* J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:256-9.
15. van Son JAM, Smedts F, Vincent JG, van Lier HJJ, Kubat K. *Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:703-7.
16. Suma H. *Spasm of the gastroepiploic artery graft.* Ann Thorac Surg 1990;49:166-70.
17. He GW, Yang CQ, Starr A. *Overview of the nature of vasoconstriction in arterial grafts for coronary operations.* Ann Thorac Surg 1995;59:676-83.
18. Yang Z, Siebenmann R, Studer M, Eglff L, Luscher TF. *Similar endothelium-dependent relaxation, but enhanced contractility, of the right gastroepiploic artery as compared with the internal mammary artery.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:459-64.
19. Chardigny CC, Jebara VA, Acar C, Descombes JJ, Verbeuren TJ, Carpentier A, et al. *Vasoreactivity of the radial artery.* Circulation 1993;88:115-27.
20. O'Neil GS, Chester AH, Allen SP, Luu TN, Tadjkarimi S, Ridley P, et al. *Endothelial function of human gastroepiploic artery.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102: 561-5.
21. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, Morikami Y, Ogawa H, et al. *Effect of H1 receptor stimulation on coronary artery diameter in patients with variant angina.* JACC 1991;17:338-45.
22. Ochiai M, Ohno M, Taguchi J, Hara K, Suma H, Isshiki T, et al. *Responses of human gastroepiploic arteries to vasoactive substances. Comparison with responses of internal mammary arteries and saphenous veins.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:45-8.
23. Schultz KD, Schultz K, Schultz G. *Sodium nitroprusside and other smooth muscle relaxant increase cyclic GMP levels in rat deferens.* Nature 1977;256:750-1.
24. He GW, Buxton B, Resenfeldt F, Wilson AC, Angus JA. *Weak beta-adrenoceptor-mediated relaxation in the human internal mammary artery.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:259-66.
25. He GW, Yang CQ. *Comparison among arterial grafts and coronary artery.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:707-15.
26. Toda N, Okunishi H, Okamura T. *Response to dopamine of isolated human gastroepiploic arteries.* Arch Int Pharmacodyn 1989;297:86-97.
27. He GW, Acuff TE, Yang CQ, Ryan WH, Mack MJ. *Middle and proximal sections of the human internal mammary artery are not "passive conduits".* J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108:741-6.