

고분자 중합체 심근 스텐트를 이용한 기계적 경심근 혈류재건술의 혈관생성 반응

최 호* · 이 철 주* · 문 광 덕* · 김 영 진* · 강 준 규* · 홍 준 화*
지 경 수** · 한 만 정** · 조 상 호***

=Abstract=

Angiogenic Response to Transmyocardial Mechanical Revascularization(TMMR) with Polymer Myocardial Stent

Ho Choi, M.D.*, Cheol Joo Lee, M.D.*, Kwang Deok Moon, M.D.*, Young Jin Kim, M.D.*,
Joon Kyu Kang, M.D.*, Jun Wha Hong, M.D.*, Kyoung Soo Jee, M.D.**,
Man Jung Han, M.D.**. Sang Ho Cho, M.D.***

Background: Transmyocardial laser revascularization(TMLR) for revascularizing ischemic myocardium in patients was originally based on the assumption that laser channels remain their patency much longer. But recent studies show that laser channels did not remain open and that TMLR could achieve treatment benefits without long-term channel patency. The angiogenesis is currently thought to be induced by non-specific inflammatory response to mechanical tissue injury. This study is to evaluate hypothesis that various transmyocardial mechanical revascularization(TMMR) may induce the angiogenic responses similar to that seen with TMLR, and transmyocardial polymer stent revascularization(TMSR), the polymer stent in the myocardial tissue is hydrolyzed in 2 weeks, may enhance the non-specific inflammatory reaction resulting angiogenesis. Furthermore, polymer myocardial stent channels remain long-term patency. **Material and Method:** Eight domestic pigs underwent ligation of the proximal circumflex artery, and 2 weeks later they were randomized to undergo transmyocardial acupunctural revascularization(TMPR, Group I) of the left lateral wall with 18-G needle(n=2), to undergo transmyocardial drilled revascularization(TMDR, Group II) with industrial 2mm steel drill(n=2), to undergo transmyocardial polymer stent revascularization(TMSR, Group III) after drilling the infarcted myocardium(n=2), the stent is poly(lactic acid-co-glycolic acid), which is self-degraded in the myocardium, and to a control group the ischemic zone was untreated(n=2). All the pigs were sacrificed after 4 weeks TMMR.

*아주대학병교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery Ajou University school of Medicine

**아주대학교 분자과학 기술학과

Department of Molecular Science & Technology, Ajou University

***연세대학교 의과대학 병리학교실

Department of Pathology, College of Medicine, Yonsei University

†본 논문은 1999년도 한국 장학회 연구비 보조로 이루어졌음.

‡본 논문은 1999년도 제31차 대한흉부외과학회 추계학술대회에서 구연되었음.

논문접수일 99년 11월 30일 심사통과일 : 5월 22일

책임저자 이철주(442-749) 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지, 아주대학병원 흉부외과 (Tel) 0331-219-5210, (Fax) 0331-219-5215

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

Sections from the ischemic zone were submitted for vascular endothelial growth factor (VEGF) ELISA and histology. **Result:** There were makedly increase in the VEGF immunoassay in the ischemic zone of the TMMR group compared to the ischemic zone of the control group(control: each 30.85 and 43.15 pg/mg protein, TMPR: each 44.14 and 68.61 pg/mg protein, TMDR: each 65.92 and 78.65 pg/mg protein, TMSR: each 177.39 and 168.87 pg/mg protein). TMSR channels caused greatest VEGF expression than channels made by other group and the polymer stent channels remained vacuole after 4 weeks. **Conclusion:** Transmyocardial polymer stent revascularization promoted the most angiogenic response by the VEGF immunoassay, although our study did not show the statistical significancy. The channels remained but the flow patency was not verified. Transmyocardial polymer stent revascularization(TMSR) is desirable in future experimental trials and in view of the significant cost implications comparable to that of laser.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:494-501)

Key words: 1. Angiogenic response
2. Transmyocardial mechanical transmyocardial revascularization
3. VEGF

서 론

“open channel hypothesis”의 개념으로 시작된 경심근 혈류 재건술은 이산화탄소 레이저의 출현으로 몇몇 보고^{1~7)}에 의하면 말기 관상동맥 질환을 앓고 있는 환자들의 흉통을 덜어주고 심 기능을 개선시킨다고 하였으나 최초의 가설과는 달리 채널이 결국 막히게 된다는 사실^{8~11)}이 일반적으로 받아들여지고 있고 이산화탄소 레이저가 혈관생성(angio-genesis)을 유도하는 하는 기전에 대해 의문이 생기면서 논란이 제기되었다. 이러한 배경으로 과거에 유행하였던 침술에 의한 혈류 재건술이 연구 대상으로 관심을 모으면서 새로운 보고가 잇따르고 있다. 그 내용은 이산화탄소 레이저의 경심근 혈류 재건술의 기전이 기계적 손상에 의한 비 특이적 염증 반응(non-specific inflammatory reaction)에 의한 새로운 혈관생성(neovascularization)이라는 것이고^{12~15)} 그렇다면 침술 등에 의해 심근에 기계적 손상을 가한다면 이산화탄소 레이저와 같은 효과를 볼 수 있다는 것이며 실제로 그러한 결과가 동물실험에서 최근에 보고되고 있다^{16~17)}.

저자들은 허혈된 심근에 다양한 방법으로 기계적 손상을 주어 비특이적 염증 반응에 의한 혈관생성 정도를 비교 관찰하였고 생체 조직에서 2주 안에 가수분해되어 흡수되는 고분자 생체 중합체(polymer)^{18~21)}를 허혈된 심근에 심어주면 염증 반응에 의한 혈관생성을 가중시킬 뿐 아니라 채널의 개통성 까지 장기간 보장할 수 있다는 가설을 설정하였다. 이를 검증하기 위하여 실험 동물들에게 인위적으로 심근 허혈을 유발시킨 2주일 후, 기계적 경심근 혈류 재건을 위해 다양한 방법으로 기계적 경심근 혈류 재건술(Transmyocardial

Mechanical Revascularization: TMMR)을 시행하였고 4주후 심장을 적출하여 혈관 생성에 관여하는 중요한 중개자인 혈관내피성장인자(Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF)를 정량하여 염증 반응으로 인한 혈관 생성 정도를 관찰하였고 현미경 관찰을 통해 조직학적 변화를 비교 분석하였다.

대상 및 방법

실험 동물의 심근 허혈(1차 수술)

25~30 kg 무게의 실험 동물(Yorkshir pig) 8마리를 ketamine hydrochloride(10 mg/kg IM)과 sodium pentobarbital(30 mg/kg IV)로 마취유도후 기관내 삽관을 시행하였고 halthane으로 전신 마취시켜 기계적 호흡을 시켰다. 환기기는 용적주기 환기기를 사용하였고 일회 호흡량은 12~15 ml/kg, 호흡수는 분당 15~20회로 고정한다. 창상 감염과 심방 및 심실 부정맥을 방지하기 위하여 Cefazoline(40 mg/Kg), MgSO₄(40 mg/Kg), Lidocain(1 mg/Kg)을 정맥내로 주입하였다. 우측 양와위에서 흉부를 소독하고 무균 조작 하에 좌측 전외측 개흉을 시행하여 네 번째 늑간을 통하여 심낭을 절개한 후 심장을 노출시켰다. 심낭을 절제한 후 좌심방의 심이를 검자로 재껴(Fig. 1) 4-0 prolene으로 좌회선지 동맥 근위부를 결찰 하여 좌회선지동맥이 지배하는 좌심실의 후외측벽면의 심근 허혈을 유발시켰고 절개된 흉부를 통상적인 방법으로 봉합하였다. 좌회선지 동맥을 선택하게된 이유는 심장 적출 전 두 차례의 개흉술을 통한 수술을 조작하기에는 좌측 전외측 개흉이 안전할 것으로 판단하였고 허혈 부위의 노출 및 조작을 용이하게 하기 위해서는 좌회선지 영역(circumflex territory)이



Fig. 1. Operative finding of first operation, left atrial appendage was retracted by forceps for ligation of proximal circumflex artery.



Fig. 2. Operative finding of second operation, the polymer stents were inserted in the circumflex artery territory of infarcted myocardium.

적당하였다. 좌주관상동맥을 결찰하는 경우 2차 수술 시 수술시야를 확보하기에 어려움이 있으며 실험 방법상 관상동맥의 결찰로 만성이 아닌 급성 허혈을 유도함으로 좌주관상동맥을 결찰하는 경우 최회선지 보다 실험 동물의 급사의 위험이 클 것으로 판단하였다. 봉합 전에 흉관 삽관술을 실시하였고 봉합 후 공기 유출이 없음을 확인하고 흉관을 제거하였다.

기계적 경심근 혈류 재건술(2차 수술)

실험 동물을 무작위로 I군(n=2): 경심근 천공 혈류 재건술(TMPR; Transmyocardial Acupunctural Revascularization), II군(n=2): 경심근 드릴 혈류 재건술(TMDR; Transmyocardial Drilled Revascularization), III군(n=2): 경심근 스텐트 혈류 재건술(TMSR; Transmyocardial Polymer Stent Revascularization) 및 대조군(n=2)으로 나누어 2주 후 대조군을 제외한 실험 동물을 1차 수술과 같은 방법으로 마취하여 심근 허혈 부위를 노출시켰고 각 군의 허혈이 유발된 좌심실의 후외측 심근에 기계적 경심근 혈류 재건술을 시행하였다. 개흉 후 허혈된 심근 부위는 육안적으로 정상 심근보다 거무스름하고 심벽의 운동성이 떨어져 있었다. 또한, 촉진상 심벽이 얇아져 있음을 알 수 있어 허혈 부위를 구분하는데 어려움이 없었다(Fig. 2). 최회선지동맥이 지배하는 좌심실의 후외측면의 허혈 부위를 확인 후 각 군의 기계적 자극의 종류에 따른 염증 반응 정도를 객관적으로 관찰하기 위하여 각 군 모두 일정한 간격으로 천공하였고 8개에서 10개의 천공이 가능하였다. I군(n=2): 경색이 유도된 심근에 18 게이지 주사 바늘로 1 cm²

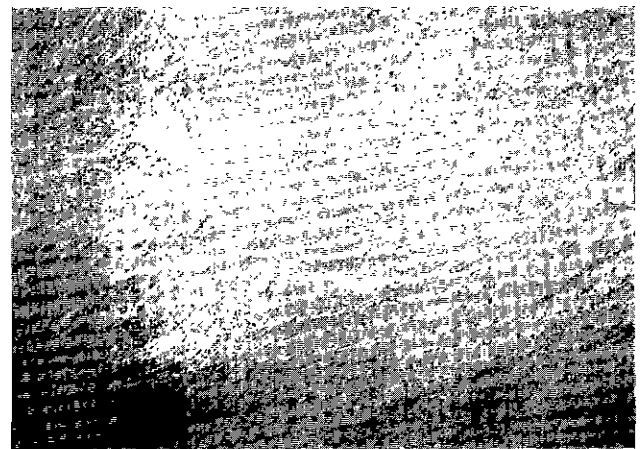


Fig. 3. Microscopic section of myocardium 4 weeks after infarction in control(Hmatoxylin and eosin, original magnificationx50)

당 한 개씩의 채널을 만들었다. II군(n=2): 경색이 유도된 심근에 2 mm 공업용 드릴을 1600 rpm에 고정하여 1 cm² 당 한 개씩의 채널을 만들었다. III군(n=2): 경색이 유도된 심근에 2 mm 공업용 드릴을 1600 rpm에 고정하여 1 cm² 당 한 개씩의 채널을 만든 후 스텐트를 삽입하였다. 드릴로 천공 후 바로 겸자를 사용해 삽입하여 기술상의 특별한 문제는 없었고 오히려 천공 자리의 출혈을 줄일 수 있었다(Fig. 3). 상기 조작 후 거즈로 가볍게 압박 지혈하고 1차 수술과 같이 흉벽을 봉합하였다. 스텐트는 이미 일부 의료 분야에서 사용되는 생체 재료로 lactide와 glycolide monomer를 중합하여 만든 PLGA¹⁸⁻²⁰⁾(polylactic-acid-co-glycolic acid, Department of Molecular Science & Technology, Ajou University, Korea) 라는

Table 1. VEGF expression

	Control(n=2)	TMPR(n=2)	TMDR(n=2)	TMSR(n=2)
pg/mg protein	30.85/100	44.14/143	65.92/214	177.39/575
%of control	43.15/100	68.61/159	78.65/182	168.87/391

VEGF; vascular endothelial growth factor, TMPR; transmymocardial acupunctural revascularization, TMDR; transmymocardial drilled revascularization, TMSR; transmymocardial polymer stent revascularization

고분자 중합체(polymer)로 천공된 자리에 삽입하기에 적당하게 지름이 2mm인 막대 모양으로 제작하였고 그 특성은 50%의 유공성(porosity)을 가지고 있으며 탄소, 산소, 수소만으로 결합되어있는 재료로서 생체 조직 내에서 2주 내 가수분해(hydrolysis)되어 분해(degradation)되는 특성을 가지고 있다.

심장의 적출 및 냉동 보관

기계적 경심근 혈류 재건술을 시행한 4주 후 실험 동물 6마리(I군, II군, III군, 각 2마리)와 대조군 2마리를 전술한 바와 같이 마취하였고 정중 개흉술을 하여 pentobarbital 과 potassium chloride을 과 용량으로 정맥내 주사하여 희생시킨 후 심장을 적출하였다. 적출된 심장의 혈류 재건술 부위(또는 대조군의 심근 허혈된 부위)를 절편하여 혈관 조성의 중개자로 알려진 혈관내피성장인자(Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF)의 정량을 위하여 액체 질소에 넣어 이동한 후 -70°C 냉동실에 옮겨 보관하였다. 나머지 절편은 조직학적 분석을 위하여 포르말린 용액에 보관하였다.

혈관내피성장인자(VEGF) 정량

기계적 경심근 혈류재건술을 시행한 심근의 혈관내피성장인자의 정량을 위해 각 조직에서 무작위로 5개의 절편을 100mg(wet weight)씩 얻어서 얼음에서 절편당 1ml의 extraction buffer(25 mM Tris(pH 7.4), 100 mM NaCl, 20 mM NH₄HCO₃)를 넣고 mortar-driven Teflon pestle을 이용하여 5분간 homogenation 하였다. 시료는 15,000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 상층액을 취하여 실험하였다. VEGF는 Human VEGF immunoassay kit(R & D System, Inc. U.S.A.)를 사용하여 정량하였다.

조직학적 분석

기계적 경심근 혈류재건술을 시행한 심근을 횡행 또는 종행으로 절편하여 포르말린 용액에 고정한 후 파라핀에 봉매(embedding)하고 10 μm 두께로 잘라 hematoxylin and eosin 염색을 하여 현미경 관찰을 하였다. 조직학적 변화(섬유화, 염증, 혈관 생성 정도)를 병리학자에 의해 등급화 하였다.

결 과

수술결과

8마리 돼지의 체중은 27.4±3.5 kg 이었다. 실험에 사용된 돼지는 모두 11마리로 3마리는 실험 도중에 사망하였다. 이 중 한 마리는 실험 초기에 기관내 삽관술의 미숙으로 저산소증으로 사망하였고 한 마리는 1차 수술 1일째 사망하였는데 그 원인은 아마도 심근 허혈로 인한 심실성 부정맥으로 추정되고 한 마리는 2차 수술인 기계적 경심근 혈류 재건술 후 사망하였는데 흉강 내에 심하게 유착되어 있는 좌측 폐를 박리 하면서 손상이 가해져 심한 공기 유출로 흉부 봉합 후 사망하였다. 손상을 입은 폐 부위를 Prolene 4-0로 봉합하려 하였으나 실험 동물의 폐가 너무 약하여 봉합할 수 없었다.

혈관내피성장인자(VEGF)

혈관내피성장인자의 발현에 있어서 기계적 경심근 혈류 재건술을 시행하지 않은 대조군 보다 시행한 I군(TMPR)은 약 1.5배, II군(TMDR)은 약 2배, III군(TMSR)은 약 4~5배 가량의 증가를 보였다. 표 1(table 1)에서 각 군의 혈관내피성장인자의 발현을 pg/mg protein 단위로 표시하였고 대조군의 발현을 100으로 했을 때의 나머지 군의 발현 증가를 백분율로 표시하였다.

조직학적 소견

대조군에서 좌회선지동맥 영역의 심근 육안 소견은 정상 심근에 비해 거무스름 했고 심근벽이 얇아져 있었다. 현미경학적 소견은 괴사된 심근 세포 주변에 경도의 단성 염증 세포가 침윤되어 있고 미만성의 섬유화 소견이 보이는 전형적인 심근 괴사가 관찰되었고(Fig. 3) I군(TMPR)은 괴사된 심근에 대조군 보다 심한 염증 세포의 침윤과 함께 주위에는 신생되어진 것으로 보이는 미세혈관들이 산재되어 있었으나 18게이지 주사 바늘에 의해서 천공되어진 흔적은 심근에서 볼 수 없었다(Fig. 4). II군(TMDR)에서는 전반적으로 I군과 유사한 소견을 보였으며 드릴이 지나간 자리에는 섬유화된 반흔으로 채워져 있었다(Fig. 5). III군에서는 stent가 있었던

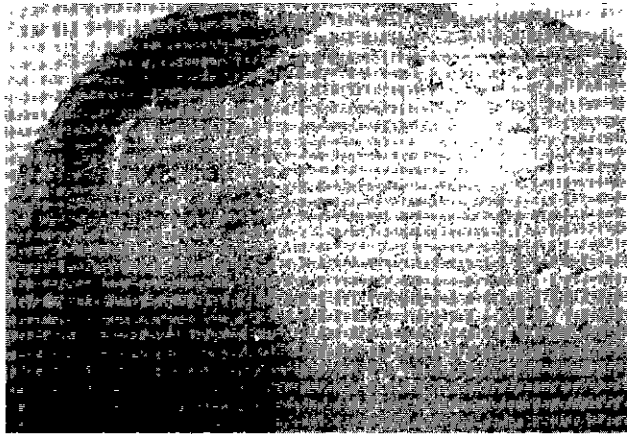


Fig. 4. Microscopic section of myocardium 4 weeks after infarction in TMPR(Hmatoxylin and eosin, original magnificationx50)

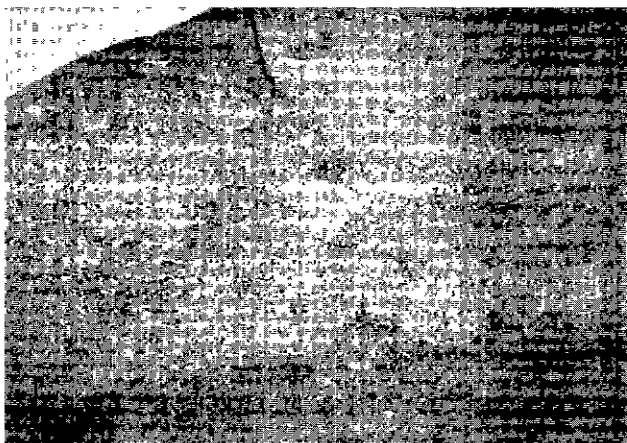


Fig. 5. Microscopic section of myocardium 4 weeks after infarction in TMDR(Hmatoxylin and eosin, original magnificationx50)

자리에 공동(vacuole)이 남아 있음을 확인하였고 주위에는 심하게 염증 세포들이 산재되어 있고 새로이 생성되어진 것으로 보이는 미세혈관이 I군 과 II군 보다 많았다(Fig. 6) 하지만 공동의 혈류 개통성은 확인할 수 없었고 이러한 소견만으로는 혈관생성의 정도 나 염증의 정도를 객관적으로 등급화 할 수 없었다.

고 찰

경심근 레이저 혈류 재건술은 최근에 FDA의 승인으로 임상 적용에 있어 획기적인 전환점이 되었다. 따라서 이 기술은 말기 관상동맥 질환자들의 효과적인 치료로 인식되어졌고 특히 관상동맥 우회술을 시행하기 어려운 환자들에게 협



Fig. 6. Microscopic section of myocardium 4 weeks after infarction in TMSR(Hmatoxylin and eosin, original magnificationx100)

심증 증상을 없애 주는 것으로 입증되었다. 하지만 그 기전은 명확하게 밝혀져 있지 않았고 더욱이 끊임없는 연구 결과 최초의 가설과는 달리 채널은 시술 후 곧 막힌다는 것이 일반적으로 받아들여지고 있다.

역사적으로 보아 1965년 Sen 등²²⁾에 의하면 침술을 사용하여 심장 외막으로부터 심실 내로 관통시켜 그 작은 구멍을 통해서 산소를 많이 함유한 좌심실 내의 혈액을 직접 허혈 부위에 공급하게 한다는 이른바 “snake heart operation” 이라는 연구를 보고하였는데 주위의 호응을 받지 못했다. 그러한 가장 중요한 이유는 침술로 생긴 채널들이 시술 후 혈전과 염증 세포의 침윤으로 곧 없어진다는 것이다. 더구나 심근 내 압력(intramyocardial pressure)이 너무 높아서 심장이 수축하고 이완되는 그 어느 시기라도 이 구멍을 통한 혈류는 일어날 수 없다는 것이다. 그러나 레이저 경심근 혈류 재건술의 선구적인 업적을 남긴 Mirhoseini 등²³⁾ 의하여 경심근 혈류 재건술의 이론적 근거가 되는 몇 가지 시실에 주목하였다. 뱀과 같은 파충류와 태생기의 포유류들이 단일 심실을 가지고 있는데 이들의 관상 혈관들의 발달이 매우 미미하여 심근 관류에 별 역할을 못하고 있는 반면 심근과 심실이 직접 연결되어 있어 심실로부터 직접 혈류를 공급받고 있다는 사실에 입각하여 허혈 부위에 직접 구멍을 만들어 주는 것이 기술적인면 만 보완되면 도움이 되리라 생각하게 된 것이다. 침술의 결과가 좋지 않았던 이유는 침술이 단지 구멍만을 뚫기 때문에 주위 조직의 손상이 많고 심근의 구멍들이 되튀겨져서(recoil), 짧은 기간 안에 막혀 버리게 된다는 것이었다. 따라서 현미경적으로도 확연히 증명되는 깨끗한 구멍을 만드는 방법에 대한 연구가 진행되다가 탄산가스를 활성화 매체로 하는 레이저 사용의 가능성이 제기되어 초기에

동물실험을 거쳐 현재 전 세계적으로 임상 실험이 이루어져 그 성적도 좋게 보고되고 있다. 레이저의 기능을 볼 때, 심근 조직을 단지 뚫는 것만이 아니라 조직을 기화시켜 없애 버리기 때문에 주위 조직의 손상이 매우 적고 내면이 깔끔한 구멍을 만들 수 있으며, 근육의 되 튕겨지는 현상도 방지할 수 있다는 것이었다¹⁻⁷⁾. 그러나 최근의 잇따른 연구와 보고에 의하면 이산화탄소 레이저 역시 섬유성 반흔의 형성으로 채널이 막혀 장기간의 개통성에 의문이 제기 되었다⁸⁻¹¹⁾. 비록 레이저가 원래의 바램이었던 채널 개통성을 달성하지는 못했지만 임상 연구에 의하여 협심증 증상을 없애주는 시술로 인정이 되어 그 기전에 대한 끊임없는 연구가 이루어져 왔고 그 다양한 기계적 경심근 혈류 재건술 연구의 일관된 소견으로는 심근 천공 주위의 현저한 염증 반응이라는 것이다¹²⁻¹⁵⁾. 창상 치유 과정 중에 일어나는 혈관생성 반응이 핵심적인 역할을 하는데²¹⁾, 이는 염증 세포들의 침윤으로 혈관생성에 관여하는 다양한 성장 인자의 분비를 자극하여 일어나는 현상이다²⁵⁻²⁶⁾. Chu 등¹⁶⁾에 의하면 레이저 경심근 혈류 재건술(TMLR)과 18게이지 주사 바늘을 이용한 경심근 천공 혈류 재건술(TMPR)을 비교하였는데 레이저에 의한 채널이 주사 바늘에 의한 채널 보다 염증 반응 및 혈관 형성에 큰 영향을 미치나 주사 바늘에 의한 채널의 수를 증가시켰을 때에는 레이저 보다 혈관내피성장인자의 정량 및 혈관 밀도(vascular density)가 높아 혈관 형성에 있어서 레이저와 버금가는 결과를 보고하였다.

본 연구에서는 혈관 생성에 중요한 역할을 하는 혈관내피 성장인자²⁵⁾를 다양한 방법으로 기계적 경심근 혈류 재건술을 시행한 심근 조직에서 정량 하여 혈관생성 반응의 정도를 비교하였다. 그 결과 대조군의 심근보다 혈류재건술을 시행한 군에서 현저하게 혈관내피성장인자가 증가하였고 특히 경심근 스텐트 혈류재건술을 시행한 심근에서는 4에서 5배 이상이 정량 되었다. 조직학적 소견에서 스텐트가 삽입되어 있었던 심근에 4주 후 까지 공동이 남아있음을 관찰하였고 공동 주위에 심한 염증 소견을 관찰할 수 있었다.

본 실험에서 사용한 고분자 중합체¹⁸⁻²¹⁾는 의용 공학 분야에서 이미 상용화되고 있는 이식 재료로서 정형외과 분야에서는 나사(screw) 와 핀(pin)으로 사용되고 치과에서도 치아의 막피(membrane)로 이용되고 있다. 최근 활발히 연구되는 분야는 봉합 재료, 창상 덮개 및 자가 이식된 피부의 지지대(scaffold)로써 실험적 임상 적용이다. 또한, 약물 전달 체계에서도 응용되고 있으며 무릎 등의 연골 형성에 연골 세포 배양의 지지대²¹⁾로 사용되고있다. 저자들은 허혈된 심근에 기계적 손상을 가하여 혈관 생성 반응을 관찰하였고 조직 내에서 2주안에 가수분해되어지는 고분자 중합체의 특성을 착안하여 허혈된 심근에 삽입하여 경심근 스텐트 혈류재건술

이 침술이나 드릴보다 염증 반응 및 혈관생성이 더 심하다는 것을 알 수 있었으며 4주 후 까지 동공이 남아있는 것으로 보아 장기간 채널 개통성의 가능성을 시사한다고 결론지었다. 스텐트 재건술이 다른 군의 기계적 재건술보다 혈관생성 반응이 더 높은 것은 50%의 유공성을 가진 스텐트의 특성으로 인하여 적어도 4주까지는 채널의 개통성이 유지되었고 생체 내에서 2주 동안 분해되기 전 까지 이물질 반응(foreign body reaction)으로 염증반응을 증가시켰을 것으로 판단하였다. 하지만, 상기 결론을 좀 더 객관적이고 합리적인 결과로 단정짓기에는 몇 가지 제한점이 있다. 그러한 제한점을 파악하여 앞으로의 연구 방향을 제시한다는 측면에서 본다면 미래의 연구는 첫째, 만성적으로 진행되는 허혈성 심근을 확인할 수 있는 모델을 고안하여야 임상에 더욱 근접 할 수 있다. 이를 위해서 저자들은 다음 단계에 aneroid constrictor를 관상동맥에 주입하여 만성 허혈성 심근을 유도하고 시술 전 thallium scan을 이용하여 허혈된 심근의 생육성(viability)을 확인할 계획이다. 둘째, 혈관내피성장인자(VEGF) 외에 혈관생성에 관여하는 인자인 transforming growth factor- β 와 basic-fibroblast growth factor 등을 분석하고 가능하면 초음파검사나 Swan-Ganz catheter를 사용하여 혈액학적 평가도 비교한다. 셋째는, 레이저 경심근 혈류 재건술(TMLR)과 기계적 혈류재건술(TMMR)의 비교이다. 끝으로 본 실험에서 실험 동물의 부족으로 통계적 처리를 하지 못해 아쉬운 점이 있다. 애초에 통계적 유의성을 입증하려고 본 실험을 설계한 것은 아니고 단순히 기계적 자극을 많이 준 심장에 염증반응이 많이 일어나 혈관생성 반응이 크다는 것을 실험적으로 확인하여 관찰하고자 하였고 기계적 자극 중 저자들이 고안한 고분자 중합체 스텐트가 기계적 경심근 혈류재건술의 새로운 가능성을 제시하는 실험적 적용의 의미를 확인하고자 하였다.

결 론

본 실험의 결과 기계적 경심근 혈류 재건술중 스텐트에 의한 방법이 가장 큰 혈관생성 반응을 보였으나 실험에 몇 가지 제한점이 있었고, 서술한 바와 같이 그 제한점을 미래의 연구로서 해결하여 본 실험의 결과를 뒷받침하여 본 실험의 가설이 받아들여진다면 경심근 스텐트 혈류 재건술은 임상 효과 뿐 만 아니라 경제적인 측면에서 임상 적용을 위해 재평가의 가치가 있다고 할 수 있겠다.

참 고 문 헌

- 1 Mack CA, Magovern CJ, Hahn RT. Channel patency and

- neovascularization after transmyocardial revascularization using an excimer laser: results and comparisons to nonlased channels. *Circulation* 1997;96(Suppl 2):69-9.
2. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Shannon RL, Angelini P. *Transmyocardial laser revascularization: anatomic evidence of long term channel patency*. *Tex Heart Inst J* 1994;21:220-4.
 3. Mirhoseini M, Shelgikar S, Cayton MM. *Transmyocardial laser revascularization: a review*. *J Clin Laser Med Surg* 1993;11:19-9.
 4. Crew JR, Thuener M, Jones R, Ryan C, Chmenti C, Fisher JC. *Transmyocardial laser revascularization (Abstract)*. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:151A.
 5. Mirhoseini M, Cayton MM, Shlgika S. *Transmyocardial Laser revascularization(Abstract)*. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:416A.
 6. Frazier OH, Cooley DA, Kadipasaoglu KA, et al. *Myocardial revascularization with laser: Preliminary findings*. *Circulation* 1995;92(Suppl 2):58-65.
 7. Whittaker P, Rakusan K, Kloner RA. *Transmural channels can protect ischemic tissue: assesment of long term myocardial responce to laser-and needle-made channels*. *Circulation* 1996;93:143-52.
 8. Zlotnick AY, Ahmad RM, Reul RM, et al. *Neovascularization occurs at the site of closed laser channels after transmyocardial laser revascularization*. *Surg Forum* 1996;47:286-7.
 9. Burkhoff K, Fisher PE, Apfelbaum M, Kohmoto T, DeRosa CM, Smit CR. *Histologic appearance of transmyocardial channels after 4 1/2 weeks*. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1532-5.
 10. Kohomoto T, Fisher PE, Gu A, et al. *Physiology, histology, and 2-week morphology ofacute transmyocardial channel made with a CO₂ laser*. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1275-83.
 11. Gassler N, Wintzer HO, Stube HM, Wullbrand A, Helmehen U. *Transmyocardial laser revascularization: hstological feature in human nonresponder myocardium*. *Circulation* 1997;95:371-5.
 12. Jansen ED, Frenz M, Kasipasaoglu KA, et al. *Laser-tissue interaction during transmyocardial laser revascularization*. *Ann Thorac Surg* 1997;63:640-7.
 13. Fleischer KJ, Goldschmidt-Clermont PJ, Fonger JD, et al. *One-month histologic response of transmyocardial lasers with molecular intervention*. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1051-8.
 14. Whittaker P. *Detection and assessment of lawer-mediated injury in transmyocardial revascularization*. *J Clin Laser Med Surg* 1997;15:261-7.
 15. Klabatsch T, Schaper F, Lender C, et al. *Histological findings after transmyocardial laser revascularization*. *J Cardiac Surg* 1996;11:326-31.
 16. Chu VF, Giaid A, Kuang J, et al. *Angiogenesis in transmyocardial revascularization: comparision of laser versus mechanical punctures*. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:301-8.
 17. Pelletier MP, Giaid A, Dorfman SB, et al. *Angiogenesis and growth factor expression in a model of transmyocardial revascularization*. *Ann Thorac Surg* 1998;66:12-8.
 18. Bendix D. *Chemical synthesis of polylactide and its copolymer for medical applications*. *Polymer Degradation and Stability* 1998;59:129-35.
 19. Alexander H. *The clinical impact of tissue engineering*. *Tissue Engineering* 1995;1:197-202.
 20. Engelberg I, Kohn J. *Physiomechanical properties of degradable polymers used in medical applications: A comparative study*. *Biomaterials* 1991;12:292-9.
 21. Freed LE, Marquis JC, Nohira A, Emmanuci J, Mikos AG, Langer R. *Neocartilage formation in vitro and in vivo using cells cultured on synthetic biodegradable polymers*. *J Biomed Mat Res* 1993;27:11-23.
 22. Sen PK, Udwadia TE, Kinare SG, Parulkar GB. *Transmyocardial acupuncture*. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1965;50:181-9.
 23. Mirhoseini M, Cayton MM. *Revascularization of the heart by laser*. *J Microsurg* 1981;2:253-60.
 24. Davidson J. *Wound repair*. In: Gallin J, Goldstein I, Snyderman R, eds. *Inflammation: Basic principle and clinical correlaters*. New York: Raven Press, 1992:809-19.
 25. Batticeg EJ. *Angiogenesis: mechanism insights, neovascular disease, and therapeutic prospects*. *J Mol Med* 1995;73: 333-46.
 26. Iruela-Arispe ML, Sage EH. *Endothelial cells exhibiting angiogenesis in vitro proliferate in responce to TGF- β 1*. *J Cell Biochem* 1993;52:414-30.

=국문초록=

배경: 허혈성 심질환을 앓고있는 환자에게 시술되어지고 있는 경심근 레이저 혈류재건술은 레이저 채널의 개통성이 보존된다는 최초의 가설에 근거를 두고 있다. 그러나 최근 연구에 따르면 채널이 결국 막히게 되는 것으로 밝혀졌고 그 혈관생성의 기전은 허혈된 심근에 가한 기계적 손상에 의한 비 특이적 염증 반응이라는 것이다. 따라서, 본 연구의 가설은 다양한 방법으로 심실에 손상을 가한 기계적 경심근 혈류 재건술에서도 경심근 레이저 혈류재건술과 같이 염증에 의한 혈관생성 반응이 일어날 것이라는 가정과 그 중 조직에서 2주 내 가수분해되는 고분자 중합체 스텐트를 심근에 심어주면 염증 반응을 가중시켜 혈관생성이 촉진되고 채널의 개통성도 오랜 기간동안 유지된다는 것이다. **대상 및 방법:** 8마리의 가돈을 실험 모델로 하여 좌회선지 동맥의 근위부를 결찰하여 심근 허혈을 유도하여 2주 후 무작위로 2마리씩 기계적 경심근 혈류 재건술을 시행하였다. I군; 경심근 천공 혈류 재건술: 경색이 유도된 심근에 18게이지 주사바늘로 1 cm² 당 한 개씩의 채널을 만들었다. II군; 경심근 드릴 혈류 재건술: 경색이 유도된 심근에 2mm 산업용 드릴을 1600 rpm에 고정하여 1 cm² 당 한 개씩의 채널을 만들었다. III군; 경심근 스텐트 혈류 재건술: 경색이 유도된 심근에 II군과 같이 2mm 산업용 드릴을 1600 rpm에 고정하여 1 cm² 당 한 개씩의 채널을 만든 후 고분자 중합체 스텐트를 삽입하였다. 대조군 2마리는 처치하지 않았다. 4주후 실험 동물을 희생하여 얻은 심근 조직에서 혈관내피성장인자를 ELISA로 정량하였고 조직학적 분석을 하였다. **결과:** 기계적 경심근 혈류 재건술을 시행한 군에서 대조군 보다 현저한 혈관내피성장인자의 증가를 보였다. 대조군; 각각 30.85, 43.15 pg/mg protein, 경심근 천공 혈류재건술; 각각 44.14, 68.61 pg/mg protein, 경심근 드릴 혈류 재건술; 각각 65.92, 78.65 pg/mg protein, 경심근 스텐트 혈류 재건술; 각각 177.39, 168.87 pg/mg protein. 경심근 스텐트 혈류 재건술에서 혈관내피성장인자가 가장 높게 정량 되었고 또한 4주 후에도 스텐트가 있었던 자리에는 동공의 흔적이 남아있었다. **결론:** 비록 통계학적 유의성을 얻을 수 없었지만 실험군 내에서 경심근 스텐트 혈류 재건술이 비 특이적 염증 반응에 의한 혈관생성 반응이 다른 군 보다 높았음을 혈관생성의 중개자인 혈관내피성장인자의 정량으로 알 수 있었고 동공은 확인되었으나 그 개통성은 확인하지 못했다. 따라서 경심근 스텐트 혈류 재건술은 레이저 재건술과 비교하여 임상 효과 뿐 아니라 경제적 측면에서 실험적 적용을 위한 연구를 시도할 가치가 있다고 판단된다.

- 중심 단어: 1. 혈관생성 반응
2. 기계적 경심근 혈류 재건술
3. 혈관내피성장인자