

DelNido 심정지액의 심근보호효과

우 석 정* · 장 봉 현** · 김 규 태**.

=Abstract=

Evaluation of Cardioprotective Effects of DelNido Cardioplegia

Seok Jeoung Woo, M.D.*. Bong Hyun Chang, M.D.**. Kyu Tae Kim, M.D.**

Background: The aim of this study is to define the cardioprotective effects(functional and metabolic) of newly developed DelNido cardioplegic solution(containing plasma solution, mannitol, magnesium and lidocaine). **Material and Method:** This study assessed the function of rat hearts after intermittent infusion of DelNido cardioplegia with different preserving methods(Air or Icebox) for 2hours and perfusing the hearts on a Langendorff apparatus. Heart rate, left ventricular developed pressure(LVDP) and coronary flow, were measured at pre-ischemic, post-reperfusion 15min, 30min and 45min. Coronary flow was standardized to dry heart weight. Each weight was weighted to calculate water content. Creatine kinase-MB isoenzyme release was measured and ultrastructural assessment was done with electron microscopes. **Result:** DelNido group was better than St. Thomas group and Icebox group was better than Room-air group. **Conclusion:** DelNido cardioplegia have better myocardial protective effects than St. Thomas cardioplegia when they were preserved in the Room-air. But we can not tell the difference between Delnido cardioplegia with Air preserving method and St. Thomas cardioplegia with Icebox.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:613-22)

Key word: 1. Cardioplegic solution
2. Myocardial protection

서 론

개심수술에 있어서 가장 중요한 부분중의 하나가 술중의 심근보호이다. 이를 위한 방법으로는 지속적 관상동맥관류법, 저온법하에서의 간헐적 심장혈류차단법, 초저온법하에서의 완전순환정지법, 그리고 약물에 의한 심근보호법 등이 있

다. 이들 중에서 약물을 이용한 심근보호법은 고농도의 칼륨을 함유하는 약물을 관상동맥으로 주입하여, 즉각적이고도 지속적인 이완성 심정지 상태를 유발시킴으로서 심근의 에너지 요구를 최소화 시켜 심근을 보호하는 방법을 말하는데, 화학적 심근보호법이라고도 불려진다. 이는 심근보호의 측면에서 효과가 있는 방법으로 인정되어, 근래에는 대부분의 심장수술에서 가장 보편적으로 사용되고 있는 방법이다. 그리

*동아대학교병원 응급의학과

Department of Emergency Medicine, Dong-A university Hospital

**경북대학교 의과 대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kyungpook University Hospital

논문접수일 : 2000년 1월 27일 심사통과일 : 2000년 7월 11일

책임저자 우석정(602-715) 부산광역시 서구 동대신동 3가 1번지, 동아 대학교 병원 응급의학과. (Tel) 051-240-5939, (Fax) 051-240-5589

본 논문의 저작권 및 전자·복제의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

고 이런 용도로 사용되는 약물을 심정지액이라고 하는데, 1955년 Melrose 등¹⁾에 의해 처음 소개된 이후로, 냉각 칼륨 심정지액에 대한 많은 연구가 이루어졌고²⁾, 특히 Buckberg 등³⁾의 연구보고에서는 심정지액의 여러 가지 문제점에 대한 상세한 검토를 하고 있다. 그러나 이상적인 심정지액에 포함되어야 할 구성 성분이나 그 성분의 적절한 농도 등이 아직도 표준화되어 있지 않고, 더구나 복잡심기형의 수술에 따른 허혈시간의 증가, 술전에 심기능저하가 현저한 예에서의 수술증가, 허혈성 심근손상에 따른 응급관상동맥수술례의 증가 등에 의해, 앞으로도 이상적인 심정지액 개발에 대한 연구는 계속되어야 할 상황이다.

또한 수술중 허혈상태의 심근을 보호함에 있어서 기본적으로 중요한 요소는 심근온도를 적절한 저온상태로 유지하는 것이라고 할 수 있다. 즉, 1950년에 Bigelow 등⁴⁾에 의해 저온법이 임상에 소개된 이래로, 이 저온법은 개심술시 심근 보호에 있어서 근간이 되는 중요한 요소로 인식되어 왔는데, 이에 따르면 저온법하에서는 심근의 산소소모가 현저히 감소하게 되므로 허혈상태에서도 심근손상을 줄일 수 있다는 것이다. 따라서 실제 개심술중에 심근온도를 15°C 이하로 유지하는 것은 심근보호에 있어서 매우 중요한 사항으로 인식되고 있는데, 이를 위해서 심낭안에 빙설(ice-slush)이나 냉식 염수를 채워서 심근온도를 떨어뜨리는 국소 심장냉각법을 이용하는 경우가 많았다. 그러나 근래에는 이러한 방법 대신에 중앙집중식 냉각방식을 활용하여 수술실 실내온도를 15°C 이하로 떨어지도록 조절함으로써, 보다 효율적으로 심근을 보호하는 방식이 보편화되고 있다.

본 연구에서는 혈액성 심정지액중 비교적 최근에 임상에 소개된 DelNido 심정지액의 심근보호효과를 동물실험을 통하여 알아보고자 하였다. 이 심정지액은 구성 성분에 plasma solution, 만니톨, 마그네슘, 리도케인등을 포함하고 있어 기존 연구에서 유익하다고 보고되어진 많은 성분들을 포함하고 있지만 직접 이 심정지액을 이용한 연구 보고는 없는 형편이다. 대조 심정지액으로는 정질성(crystalloid) 심정지액인 St. Thomas 심정지액을 선택하였고, 적출한 쥐 심장에 각 심정지액을 관상동맥으로 주입한 후, 저온보존이나 실온보존의 두가지 방식중에서 하나를 선택하여 2시간동안 심장을 허혈상태로 보존한 다음에, 혈류역학적 심기능검사, 생화학적 대사물질검사를 시행하였고, 전자현미경으로 심근미세구조의 변화도 관찰하였다. 또 상기한 바와 같이, 심장보존 방법을 저온과 실온의 두 군으로 나누어서 실험함으로써, DelNido 심정지액의 심근보호효과가 우수할 경우에는, 그 우수한 정도가, 이 심정지액을 실온보존한 심장에서 사용하더라도, St. Thomas 심정지액을 저온보존한 심장에서 사용한 보호효과보다도 더 나을 수 있는지에 대해서도 알아보고자 하였다.

Table 1. Composition of ChoongWae cardioplegia #1 and DelNido cardioplegia

ChoongWae Cardioplegia	#1	DelNido Cardioplegia	
Na(mEq/l)	110	Plasma Solution A	1000 ml
K(mEq/l)	16	Mannitol(20%)	16.30 ml
Ca(mEq/l)	2.4	Mg Sulfate(50%)	4.00 ml
Mg(mEq/l)	32	NaHCO ₃ (1mEq/ml)	13.00 ml
Osmolality(mOsm)	324	Lidocaine(1%)	13.00 ml
		KCl(2mEq/ml)	13.00 ml
		Blood Formula = 1 : 4	

Table 2. Composition of Krebs-Henseleit buffer solution

Component	mmol/L
NaCl	118.0
KCl	4.70
CaCl ₂	2.52
KH ₂ PO ₄	1.18
MgSO ₄	1.66
NaHCO ₃	24.88
Glucose	5.55
pH(5 vol.% CO ₂)	7.4

대상 및 방법

실험재료

본 실험에서는 몸무게 320~380 gm의 Sprague-Dawley계 흰쥐 수컷 29마리를 사용하였다. 심정지액은 DelNido 심정지액(DN액)과 St. Thomas 심정지액(ST액)을 사용하였는데, Table 1에서 보는 바와 같은 조성으로 제조하여 사용하였다. 즉, DelNido 심정지액은 보스턴 그룹의 DelNido 처방(formula)에 자가혈액을 4:1의 비율로 섞어서 사용하였고, 정질성 심정지액인 St. Thomas 심정지액은 중외심정지액 1호[®]용액에 중탄산나트륨을 첨가하여 세포외액과 유사하게 만들어서 사용하였다(Table 1). Krebs-Henseleit 완충액은 Table 2와 같은 조성으로 역시 연구자가 제조하여 사용하였다.

실험방법

실험설계: Sprague-Dawley계 흰쥐 29마리를 다음과 같이 4군으로 분류하여 실험을 시행하였다. 제1군(7마리)은 대조군으로서 적출한 심장을 30분간 관류한 후, 온도가 약 5~9°C 인 ST액 20 ml/kg을 1차 주입량으로 하여, 약 30~40 mmHg의 압력으로, 2분에 걸쳐 대동맥근부를 통해 관상동맥에 주입함으로써 심정지를 유발하였다. 심정지액의 2차, 3차 주입

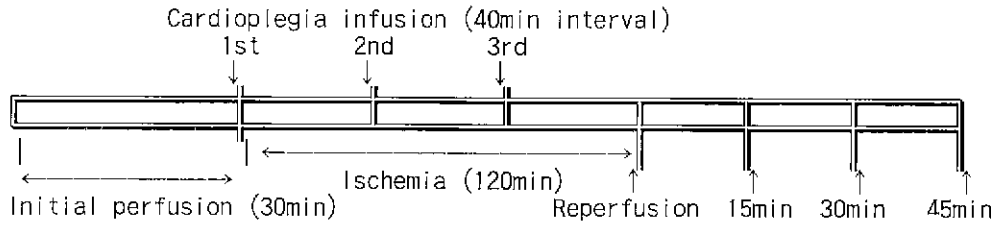


Fig. 1. Experimental design

은 40분의 시간간격을 두고 주입하였는데, 주입압력은 1차 주입 때와 동일하나 주입량과 주입시간은 1차 주입시의 1/2로 줄였다. 심정지액 주입후 적출심장의 보존방법으로는 냉각식염수에 침적시키는 국소냉각법을 초기에 1회 적용한 후, 다음 주입 때까지 실내공기에 노출함으로써 심근 온도를 11~21℃사이로 유지하였던 군이었다. 제2군(7마리)은 ST액을 제1군에서와 같은 방법으로 사용하되, 허혈시간동안 적출심장을 얼음상자(icebox)내에 보존함으로써 심근온도를 15℃이하로 일정하게 유지하였던 군이었다. 제3군(7마리)은 산소(2 L/min)화한 DN액을 사용하였던 군인데, 심정지액 주입방법은 앞의 군들과 동일하였고, 적출심장을 보존하는 방법은 제1군과 같았다. 제4군(8마리)에서는 DN액을 주입한 후, 적출심장을 제2군과 같은 방식으로 보존하였다. 상기 실험중 심근온도의 측정에는 Nikkiso-Ysi사의 Thermometer NK-YSI precision N550 모델을 사용하였다. 위의 모든 실험에서 심정지액의 투여는 1차 심정지액 주입후 40분간격으로 2차, 3차 주입을 하였고, 적출심장의 총 허혈시간이 2시간이 되었을 때 제관류를 시작하였다(Fig. 1).

그리고 심정지액의 종류에 따른 심근보호효과의 차이를 비교해 보기 위해서, 상기한 4군중 ST액을 사용하였던 제1군과 제2군은 함께 묶어서 ST군(ST group), DN액을 주입하였던 제3군과 제4군은 역시 함께 묶어 DN군(DN group)으로 다시 분류하였고, 또한 허혈상태의 심장을 보호하기 위해 적용했던 저온유지 방법에 따른 차이를 비교해 보기 위해서, 심장을 실내공기중에 노출시켰던 제1군과 제3군을 묶어서 실온군(Room-air group), 얼음상자내에서 15℃이하의 일정한 온도로 보존하였던 제2군과 제4군을 묶어서 저온군(Icebox group)으로 재분류하였다.

실험용 흰쥐는 체중 1kg당 30mg의 sodium pentobarbital을 복강내 주입하여 전신마취를 시킨 후 수술대에 고정시키고, heparin 1,000단위를 대퇴정맥으로 주사하였다. 개흉하여 심장을 적출한 후, 심장을 7~8℃의 식염수에 잠시 담겼다가 빙설위에서 미세조작으로 상행대동맥에 삽관한 다음, 37℃의 Krebs-Henseleit 완충액으로 충진된 Langendorff 체외관류장치에 연결하여 80 cmH₂O의 압력으로 30분간 관류하였다. 제3군과 4군의 실험에서는 DN액 조제에 필요한 자가혈액을 심

장적출 후 흉강에서 채혈하였다. 관류 중인 심장의 좌심방을 통하여 콘돔으로 만든 latex balloon을 좌심실에 넣고, 좌심실내의 풍선을 적당히 팽창시켜 좌심실의 이완기압력이 10 mmHg정도 되었을 때의 좌심실내압(left ventricular developed pressure)을 기록하였고, 동시에 심박동수도 측정하였다. 관류량은 심장 보존실에서 유출되는 관류액의 단위시간당 양을 측정하였고, 각 군당 4례에서는 관류액을 조금 채집하여 심근효소(CK-MB)치를 측정하였다. 2시간의 허혈후 재관류시에도 15분, 30분 및 45분에 각각 같은 방법으로 좌심실내압, 심박동수, 관류량, 심근효소치를 측정하였다. 실험이 끝난 심장은 체외관류장치에서 분리하여 심장무게를 측정하되, 이를 비건조무게로 하였고, 다시 심장을 건조기에 넣어 60℃에서 48시간 건조시킨 후, 무게를 측정하여 건조무게로 하였다. 한편 각 군당 4례의 실험에서는 심근의 미세구조를 보기 위해 심첨부에서 좌심실심근의 일부를 생검하여 전자현미경으로 관찰하였다.

실험모형: 본 실험에서 사용한 적출심장의 관류장치는 Langendorff에 의하여 고안된 비직접성 역관류 모형을 개량하여 만든 것을 사용하였다(Fig. 2). 관류용액으로는 Krebs-Henseleit 완충액을 사용하였으며, Carbogen(산소와 이산화탄소를 95%:5%의 비율로 섞은 혼합기체)을 가스필터를 거쳐 관류액 동맥저장실(arterial reservoir)로 유도하여 관류액을 산화시켰다. 산화된 관류액은 산소분압이 500 mmHg이상, 이산화탄소분압은 35~42 mmHg, 관류액의 pH는 7.38~7.42의 범위에서 유지되도록 조절하였다. 관류액 동맥저장실, 관류회로 및 심장보온실의 외벽에는 공간을 만들고, 여기에 Fisher Scientific사의 등온순환기(Isotemp constant temperature circulation Model 8000)를 이용하여 37℃의 물을 순환시켜 항온상태를 유지하였다.

관찰사항: 심장의 기능적 평가는, 적출직후 30분 동안 초기관류를 한 다음, 심박동수, 관류량, 좌심실내압을 측정하였고, 40분 간격으로 심정지액을 3회 주입하여 총 2시간의 허혈상태를 유지한 후, 제관류를 시작하였는데 제관류 후 15분, 30분 및 45분에 각각 같은 방법으로 심박동수, 관류량, 좌심실내압을 측정하였다. 관류량은 분당 관류유출량을 심장의 건조무게로 나누어 표시하되, 각 군당 4례의

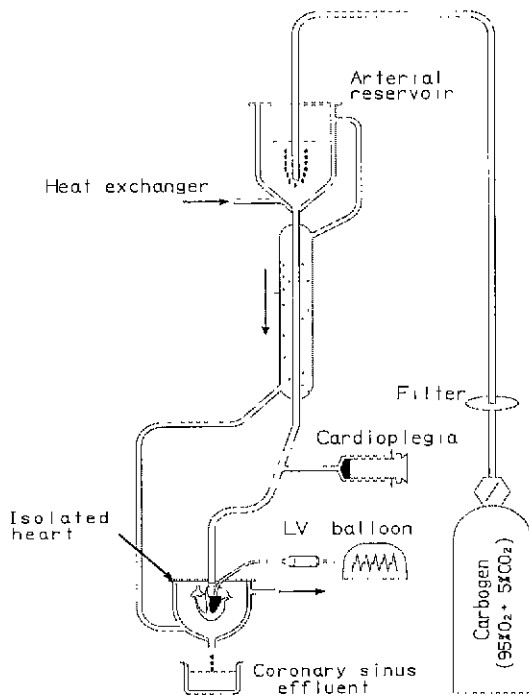


Fig. 2. Diagram of the isolated heart perfusion circuit. The heart is perfused at a constant perfusion pressure of 80 cmH₂O with oxygenated Krebs-Henseleit buffer solution.

전자현미경검사용 심근표본 채취를 하였으므로 이들 예는 제외시켰다. 좌심실내압은 좌심실내로 삽입한 latex balloon을, 이완기 압력이 10 mmHg정도가 되도록 팽창시킨 뒤, 18 Gauge 캐뉼라를 통해 압력변환기에 연결하여 polygraph (Model 7 series, GRASS Instruments, Quincy, Mass., U.S.A.)로 기록한, 수축기압과 이완기압의 차이로 하였다. 심근의 CK-MB치는 허혈 전과 재관류 45분후에 관류액을 모아 검사하였는데, CK-MB의 정량은 염소에서 만든 항 쥐 CK-MB 단클론 항체와 알칼리성 인산효소 접합용액을 사용한 효소면역측정법으로 측정하였으며, 장비는 OPUS(Dade Behring Inc., U.S.A.)를 사용하였다.

심근의 수분함량은, 심기능 평가를 끝낸 후, 건조기에서 60℃로 48시간 건조시키기 전후의 무게를 각각 비건조무게와 건조무게로 하여, 이들의 차이를 비건조무게로 나누어 표시하였다.

심근 미세구조의 관찰은 실험의 전 과정이 끝난 후, 심첨부 주위의 좌심실 벽에서 생검한 조직표본을 즉시, 2.5% glutaraldehyde 용액(0.1M phosphate buffer, pH 7.4, 0-4℃)에 2시간 전 고정하고, 1% OsO₄ 용액(0.1M phosphate buffer, pH 7.4, 실온)에 2시간 후 고정하였다. 이후 계열 ethanol에 탈수,

propylene oxide로 치환한 후, Luft방법에 의해 epon혼합물로 포매하였다. 포매된 조직은 1 μm 두께로 박절하고, alkaline toluidine blue로 염색하여 관찰 부위를 결정한 후, MT-2B Porter Blum ultramicrotome과 Dupont제 diamond knife를 써서 두께 40~60 nm로 초박절하여, Reynolds방법으로 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 전자 염색한 후, Hitach H-7000 전자현미경으로 가속전압 75KV에서 관찰하였다. 각 군에서의 심근손상 정도의 평가는 Jutta Schaper 등³⁾, Monticello 등⁶⁾에 의하여 사용된 기준을 사용하였고, 한 사람의 병리조직학자에 의하여 판정이 이루어졌다. 즉 심근 허혈손상에 의한 심근세포의 확대, 근절간의 상대적 거리 및 선명도, 핵염색질(chromatin)의 주변부로의 이동, 근원형질내의 당원(glycogen)의 소실, 사립체(mitochondria) 확대, 사립체능의 파괴, 사립체내 부정형 기질물질, 심근원섬유(myofibril) 수축밴드 및 근절의 파열과 확장 등에 대해 관찰하였다. 또 심근손상 정도를 미세구조물의 변형 정도에 따라 각각 0등급에서 4등급까지로 구분하였는데, 0등급은 전자현미경상 정상소견인 경우로 하였다. 핵의 변화는 전자염색질 청소율(euchromatin clearing) 정도에 따라, 1등급은 극소(minimal), 2등급은 경도(mild), 3등급은 중등도(moderate), 4등급은 극심(marked)으로 구분하였고, 사립체의 변화는 1등급은 극소의 사립체 확대, 2등급은 경한 확대 및 부정형의 기질 밀집이 약간 관찰되며, 3등급은 중등도의 사립체 확대 및 부정형의 기질 밀집 및 막의 파괴, 4등급은 극심한 사립체 확대 및 사립체능의 파손이 있는 경우로 구분하였다. 세포내 부종의 정도는 그 정도에 따라 1등급은 극소, 2등급은 경도, 3등급은 중등도, 4등급은 극심한 부종이 있는 경우로 구분하였고, 심근원섬유의 변화 정도는 1등급은 근절의 파열, 2등급은 근절의 파열 및 I 밴드의 확장, 3등급은 약간의 근원섬유의 파열 및 근세사의 분리, 4등급은 근세사 구조의 과수축밴드 형성을 포함한 근세사 구조의 육안적 파손이 있는 경우로 구분하였다. 또 당원의 소실 소견도 그 정도에 따라 1등급에서 4등급으로 구분하였다. 상기한 여러 가지 미세구조물의 변형에 대한 판정 기준을 적용하여 얻어진 등급성적을 종합적으로 평가하여 각 군에서의 심근손상 정도를 판정하였다.

통계분석

실험에서 얻은 자료는 각 군별로 평균±표준오차로 표시하였고, 통계분석을 위해서는 컴퓨터 프로그램 SAS(Statistical Analysis System)를 이용하였으며, 제1군을 대조군으로 하여 제2, 3 및 4군을 비교하였고, 아울러 심장지역 종류별 비교, 저온유지 방법별 비교도 병행하였다. 비교군간의 유의성 검증을 위해서는 T-검증을 하였고, p 값이 0.05이하인 경우를 통계학적 유의성이 있는 것으로 처리하였다.

Table 3. Heart rate(unit: beats/min)

Group	Pre-ischemia	Re-perfusion		
		15min	30min	45min
1	294 ± 44	260 ± 21	244 ± 44	233 ± 48
2	292 ± 31	283 ± 44	286 ± 39	270 ± 26
3	294 ± 22	265 ± 37	253 ± 31	242 ± 29
4	284 ± 22	275 ± 25	274 ± 19	271 ± 19
ST	293 ± 36	271 ± 35	265 ± 46	251 ± 42
DN	288 ± 22	270 ± 30	264 ± 28	257 ± 27
Room-air	294 ± 42	262 ± 29	248 ± 37	238 ± 38
Icebox	288 ± 26	279 ± 34	280 ± 30*	270 ± 22*

Data are expressed as mean ± standard error of the mean.

*; p<0.05

ST; St. Thomas, DN; DelNido

Table 4. Left ventricular developed pressure(unit mmHg)

Group	Pre-ischemia	Re-perfusion		
		15min	30min	45min
1	102 ± 12	70 ± 8.3*	69 ± 10*	66 ± 15*
2	103 ± 10	88 ± 10	89 ± 10	86 ± 9.3
3	109 ± 8.2	86 ± 8.3	82 ± 7.6	79 ± 7.4
4	99 ± 8.0	91 ± 7.3	93 ± 11	88 ± 8.9
ST	103 ± 11	79 ± 13	79 ± 14	76 ± 16
DN	104 ± 9.3	88 ± 7.9*	88 ± 11*	84 ± 9.3*
Room-air	106 ± 10	78 ± 11	75 ± 11	72 ± 13
Icebox	101 ± 9.2	90 ± 8.7*	91 ± 10*	87 ± 8.8*

Data are expressed as mean ± standard error of the mean.

*; p < 0.05

ST; St. Thomas, DN; DelNido

결 과

쥐로부터 적출한 심장을 실험계획에 따라 서로 다르게 조건을 주어 처리한 후, 체외관류장치에 연결하여 각 군에서의 혈류역학적 심기능검사, 생화학적 대사물질검사 및 심근미세구조의 변화 등에 대한 성적을 관찰, 분석하여, 다음과 같은 결과를 얻었다.

심기능의 평가

심박동수: 허혈전, 재관류 후 15분, 30분 및 45분에서의 각 군의 심박동수(회/분)는 대조군 대비 각 군간에 유의한 차이는 없었다. 심정지역별 비교에서도 유의한 차이가 없었으나, 저온유지 방법별 비교에서는 재관류 후 30분 값과 재관류 후 45분 값이 실온군에 비해 저온군에서 유의하게 높았다(P<0.05)(Table 3).

좌심실내압: 허혈전, 재관류 후 15분, 30분 및 45분에 기록한 좌심실내압(mmHg)은 제1군에 비하여 제2, 제3, 및 제4군의 재관류 후 15분, 30분, 45분에서의 좌심실내압이 통계학적으로 유의하게 높았다(p<0.05). 심정지역별 비교에서는 DN군의 재관류 후 15분, 30분 및 45분의 값이 유의하게 높았으며, 저온유지 방법별 비교에서는 저온군의 재관류 후 15분, 30분 및 45분의 값이 유의하게 높았다(p<0.05)(Table 4).

심부담: 허혈전, 재관류 15분, 30분 및 45분에 측정된 심부담(cardiac work load)은 심박동수와 좌심실내압을 곱한 값(단위: mmHg/min)으로 하였고, 제1군에 비하여 제2, 제3 및 제4군의 재관류 후 15분, 30분 및 45분에서의 값이 유의하게 높았다(p<0.05). 저온유지 방법별 비교에서는 저온군의 재관류 후 15분, 30분, 45분의 값이 실온군에 비하여 유의하게 높았

다(p<0.05)(Table 5).

관 관류량: 허혈전, 재관류 후 15분, 30분 및 45분에서의 1분간 관 관류액의 양을 건조무게로 나눈 관 관류량(ml/min/gm dry wt.)은 각 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 심정지역별 비교와 저온유지 방법별 비교에서도 유의한 차이가 없었다(Table 6).

심근의 수분함량: 각 군간에 유의한 차이가 없었으며, 저온유지 방법별 비교에서 실온군에서 다소 높게 나왔으나 유의한 차이는 없었다(Table 7).

2. 심근의 creatine kinase-MB 효소치

허혈전과 재관류 후 45분에 관 관류액을 모아서 정량 측정된 CK-MB(ng/ml)치는 제1군의 재관류 후 45분 수치가 다른 3군에 비해서 통계학적으로 유의하게 높았다(p<0.05). 심정지역별 비교에서는 St. Thomas군이 유의하게 높았으며(p<0.05), 저온유지 방법별 비교에서는 실온군이 유의하게 높았다(p<0.05)(Table 8).

3 심근의 미세구조 변화

전자현미경으로 관찰한 심근의 미세구조의 손상정도를 평가하는데 있어서는 Jutta Schaper⁵⁾, Monticello 등⁶⁾에 의하여 사용된 기준을 적용하였다. 제1군에서 심근섬유 손상정도는 2등급(근질의 파열 및 I 밴드의 확장), 핵변화 정도는 2등급(경도), 사립체 손상정도는 2등급(경한 확대 및 무정형의 기질 밀집이 약간 관찰), 세포내 부종은 3등급(중등도), 당원(glycogen) 감소 정도는 1등급으로 가장 불량한 소견을 보였고, 제4군에서 가장 양호한 소견을 보였다(Table 9, Fig. 3~6).

Table 5. Rate-pressure product values

Group	Pre-ischemia	Re-perfusion		
		15min	30min	45min
1	30274 ± 5213	18495 ± 3064*	17170 ± 4933*	15986 ± 6310*
2	30212 ± 4461	25357 ± 6282	25878 ± 5690	23435 ± 3705
3	32214 ± 3992	23109 ± 5383	20993 ± 3924	19342 ± 3742
4	28390 ± 3847	25174 ± 3889	25836 ± 4577	24078 ± 3711
ST	30243 ± 4661	21926 ± 5935	21524 ± 6826	19711 ± 6296
DN	30174 ± 4258	24210 ± 4595	23576 ± 4829	21868 ± 4343
Room-air	31244 ± 4573	20802 ± 4846	19082 ± 4719	17664 ± 5279
Icebox	29240 ± 4100	25259 ± 4948*	26856 ± 4934*	23778 ± 3589*

Data are expressed as mean ± standard error of the mean.

*; p < 0.05

ST; St Thomas, DN: DelNido

Table 6. Coronary flow

Group	Pre-ischemia	Re-perfusion		
		15min	30min	45min
1	47 ± 6	35 ± 12	31 ± 13	28 ± 13
2	52 ± 4	43 ± 6	41 ± 6	38 ± 5
3	50 ± 5	41 ± 9	36 ± 9	32 ± 10
4	44 ± 4	37 ± 8	36 ± 9	34 ± 9
ST	49 ± 6	39 ± 10	36 ± 11	33 ± 11
DN	47 ± 5	39 ± 9	36 ± 9	33 ± 9

Table 7. Cardiac water content after perfusion

Group	Wet wt.(gm)	Dry wt.(gm)	Water content
1	1.127 ± 0.10	0.192 ± 0.014	84.0%
2	1.074 ± 0.20	0.184 ± 0.022	84.4%
3	1.049 ± 0.12	0.188 ± 0.019	83.1%
4	1.191 ± 0.09	0.198 ± 0.013	82.7%
ST	1.106 ± 0.15	0.188 ± 0.018	83.0%
DN	1.125 ± 0.12	0.193 ± 0.016	82.8%
Room-air	1.088 ± 0.11	0.109 ± 0.016	89.9%
Icebox	1.136 ± 0.16	0.191 ± 0.018	83.2%

Data are expressed as mean ± standard error of the mean.

ST; St. Thomas, DN; DelNido

고 찰

심정지역을 사용하여 심정지를 유도하는 목적은 심장을 신속하고도 안전하게 정지시키고, 에너지생산의 환경을 지속적으로 조성하고, 허혈에 따른 장애가 일어나지 않게 하는 것 등이다. 임상에서 쓰이고 있는 대부분의 심정지역은 심정지시 즉시 에너지수요를 감소시키고, 또 허혈시 전기기계적 활동에 의한 에너지소모를 방지하여야 한다는 원칙에 따라서 만들어지고 있다. 칼륨, 마그네슘, procaine, 혹은 저칼슘용액 등을 사용하여 심정지를 일으킬 수 있다. 이들 심정지를 일으키는 약제들은 즉각적인 심정지를 유도하고, 개심술시 안정된 수술시야를 제공하며, 또 심근의 산소요구량과 에너지소비를 감소시킬 수 있다. 이를 위하여 칼륨이 가장 많이 이용되고 있다⁷⁾.

마그네슘은 주로 사립체나 근원섬유내에 존재하는 세포내 주요 양이온이며, 세포막에 작용하여 칼슘수용체에 경쟁적으로 작용하여 칼슘의 세포내 유입을 지연시킨다. 또한 마그네슘은 고에너지 인산염의 주요 구성성분이며, 세포효소계의

보인자(cofactor)이기도 하다. 허혈성 심정지나 재관류시에 마그네슘이 부족하게 되면 ATP합성에 장애가 초래될 수 있기 때문에 심정지역에 마그네슘이 반드시 포함되어야 하며, 그 농도는 15~20 mM/L가 적당한 것으로 알려져 있다. 알려진 대로 마그네슘은 세포막의 DHP 수용체에 억제제로 작용하고 있으며⁸⁻¹⁰⁾, 또 근형질내 세망에서의 칼슘의 유리를 억제하고 있다. Geffin 등¹¹⁾은 마그네슘이 심정지역에 첨가되었을 때, 위와 같은 작용 외에 사립체에서의 ATP 생산을 증가시키고, 또 근형질내 세망의 Ca-ATPase기능을 향진시켜 칼슘제흡수를 촉진시킨다고 보고하였다

허혈상태의 심장을 보호하는데 있어서 또 하나 중요한 요소는 심근의 신진대사율을 줄이는 것인데, 이를 위해서는 심근온도를 하강시켜야 한다. 대개 냉각 심정지역을 관상동맥을 통해 관류시킴으로써 심근온도를 떨어뜨릴 수 있다. 심근

Table 8. Release of creatine kinase-MB (unit: ng/ml)

Group	Pre-ischemia	Re-perfusion 45min
1	11.2±3.3	24.6±7.5*
2	8.7±2.5	8.9±4.4
3	10.9±3.9	11.2±3.8
4	8.9±1.4	8.4±2.1
ST	9.9±3.0	16.8±10.1*
DN	9.9±2.9	9.8±3.2
Room-air	11.0±3.4	17.9±9.0*
Icebox	8.8±1.9	8.0±3.2

Data are expressed as mean±standard error of the mean.

*; p < 0.05

ST; St. Thomas, DN: DelNido,

온도가 15~20℃의 저온으로 유지되고 있는 동안은 심근의 에너지소모가 현저히 줄어들기 때문에, 4~8℃의 냉각 심정지액을 사용할 경우에는 혈액성 또는 비혈액성 심정지액들이 모두 안전하다고 하였다¹²⁾. 본 논문의 실험에 있어서도, 허혈성 심정지 동안에 사용한 심정지액의 종류를 불문하고, 적출심장을 얼음상자내에 5℃이하로 일정하게 보존했던 저온군에서 심박동수, 좌심실내압, 좌심실내압과 심박동수를 심부담 및 CK-MB 측정치에 있어서 실내공기에 노출하여 심근온도를 11~21℃로 유지했던 실온군에 비하여 유의하게 좋은 결과를 보였다. 그러나 저온법은 효소기능, 세포막 안정성, 칼슘의 유지, 당 이용, ATP 생성과 이용, 조직의 산소 이용, pH, 삼투압의 항상성 유지 등에 악영향을 미치는 단점을 갖고 있고¹³⁾, 또 허혈성 심정지 후에 재관류가 이루어졌을 때, 재관류손상을 보다 심하게 일으키는 경향이 있다. 따라서 최근에는 온심정지액에 대한 연구도 활발하다¹⁴⁾. Rosenfeldt 등¹⁵⁾은 체정맥환류가 심근의 저온유지에 중요하다면서, 특히 심근온도 상승의 원인으로 폐 및 체정맥환류, 심낭으로부터의 열전도, 수술방 공기의 대류, 수술실 발광기구의 방사열 등을 언급하였다. Dailey 등¹⁶⁾은 분리형 정맥카테터 사용, 좌심방도관을 이용한 과도한 폐정맥환류 방지, 냉각된 심정지액의 대동맥근부 주입, 냉각용 자켓사용 등을 심근을 저온상태로 계속 유지하기 위한 방법으로 추천하였다.

또한 심정지액의 기질은 대동맥차단중의 지속적인 혐기성 혹은 호기성 에너지생산을 위해서도 대비할 수 있어야 한다. 이런 관점에서 혈액성 심정지액은 일차적으로 소위 화학적 심정지를 유도하여 심근의 신진대사율을 떨어뜨리는 기능 이외에, 심근조직에 풍부한 산소를 공급하여 허혈상태를 완화시키는 역할을 함으로써 효과적인 심근보호를 한다고 평

Table 9. Ultra structural change of cardiac muscle fiber

Group	Myofibril change	Nuclear change	Mitochondria change	Edema	Glycogen depletion
1	2	2	2	3	1
2	1	1	1	1	2
3	2	1	1	1	2
4	1	1	1	1	1

가되어, 현재 임상에서 널리 이용되고 있다^{17~20)}. 산소운반 매체로는 혈액의 적혈구가 가장 이상적이라고 주장하는 보고자들^{21~23)}은 산소화된 혈액성 심정지액속의 적혈구가 심근 세포에 산소를 공급할 뿐만 아니라, 적혈구가 혈류역학적인 장점과 완충능력도 갖고 있다는 점을 높이 평가하고 있다. 특히 Buckberg²⁴⁾등은 산소화된 혈심정지액이 1) 산소 운반능력이 우수하고, 2)능동적으로 손상된 심근을 회복시키고, 3) 과도한 혈액회색을 피할 수 있고, 4) 완충작용이 있으며, 5) 적혈구에 포함된 단백질은 입자로서 교질삼투압(colloid oncotic pressure)을 발휘할 수 있고, 6) 내재성 산소유리기 제거제(endogenous O free radical scavenger)로서 작용하여 재관류손상을 최소화할 수 있는 등의 장점을 갖는다고 주장하였다. 본 연구에서 사용한 DN액은 Table 1에서와 같이 조제된 정질성 심정지액에 산소화된 자가혈액을 4:1의 비율로 첨가하여 사용하도록 조성이 되어 있는데, 이는 혈액이 첨가됨으로써 미세 순환을 도우며, 또 혈액으로부터 미량의 칼슘이 공급되어 calcium paradox의 발생을 줄이는 것으로 설명하고 있다²⁵⁾.

세포막을 안정시키기 위해서 심정지액에 국소마취제나 스테로이드를 포함시키는 경우도 있다. 심정지액에 국소마취제를 포함시켜 근섬유초(sarcolemma)의 나트륨 통로를 차단함으로써 심정지를 유도하고, 칼슘의 세포내 이동을 억제하여 심근보호 역할을 할 수 있으며, 또한 재관류 초기단계에 발생할 수 있는 심실성 세동의 발생빈도를 줄일 수 있다. 용량은 프로케인의 경우 0.05-1 mM/L이다²⁶⁾. DelNido 심정지액에도 리도케인이 포함되어 있으므로 상기한 효과를 기대할 수 있다고 하겠다.

심정지액의 산소화에 관해서는, 무산소 심정지액이 투여된 심근세포의 경우, 현저한 사립체 부종, 사립체능 파괴, 근원섬유 손상 및 세포내 부종 등이 관찰되었던 반면에, 산소화 심정지액을 투여한 경우에는 이러한 허혈성 손상이 관찰되지 않았다는 보고들에 근거하여 원칙적으로 심정지액의 산소화를 권장하고 있다.

혈액성 심정지액은 혈액의 적혈구 용적률을 20%전후로 하

고, 나트륨, 칼륨, 포도당 등을 첨가시켜 사용하고, 혈액에 다량 함유된 산소를 이용함으로써 심근에 적절한 산소공급, 재관류시 심근손상의 최소화 및 혈액의 과도한 회석방지 등을 할 수 있다는 장점으로 인해, 근래에는 임상에서 가장 많이 사용되고 있다²⁷⁾. 그러나 심장이식시에는 저온에서 적혈구 변형에 기인하는 침전현상이 일어나 관상동맥의 미세순환에 장애를 일으킬 수 있다는 사실 때문에, 장기간의 심장보존액으로는 불리할 수도 있다고 하였다²⁸⁾.

DelNido 심정지액(DN액)은 보스턴 그룹과 국내의 소수 병원에서 사용중에 있지만, 아직까지 다른 심정지액들과 비교 연구한 보고는 없는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 비교적 최근에 임상에 도입하여 소아개심술시에 주로 사용하고 있는 DN액의 심근보호효과를 알아보기 위해서, 대조군으로 ST액을 선택한 다음, 이들 두 심정지액이 허혈상태의 쥐 적출심장에 미치는 영향을 비교연구하였다. 먼저 적출심장을 보존하는 방법은 따지지 않고, 사용한 심정지액의 종류에 따라 두 군으로 구분하였을 때, 좌심실내압 및 CK-MB 측정치에 있어서 DN군이 ST군에 비하여 유의하게 좋은 성적을 나타내었다. 다음으로, 적출심장을 실내공기에 노출한 상태로 보존하면서 DN액을 주입하였던 군(제3군)은, 좌심실내압, 좌심실내압에 심박동수를 곱한 심부담 및 CK-MB치에 있어서, 같은 조건에서 ST액을 사용했던 군(제1군)에 비하여 유의하게 좋은 성적을 보였다. 반면에 심장을 얼음상자내에 보존하여 심근온도를 15°C 이하로 유지했던 경우에는, DN액을 주입한 제4군과 ST액을 주입한 제2군간에 유의한 차이가 없었다. 또한 실내공기중에 심장을 보존한 상태에서 DN액이 발휘하는 심근보호효과가, ST액을 쓰지 효과적인 저온보존을 했을 때에 얻어지는 심근보호효과를 상회할 수 있는지 여부를 알아보기 위하여, 제3군과 제2군을 비교해 보았는데, 양군간에 유의한 차이가 없었다. 이상의 결과를 종합해 보면, 실제 임상에서의 개심술 환경과 유사하도록 만들기 위해 실내공기중에 심장을 노출보존했던 경우에는, DN액이 ST액에 비하여 허혈중 심근보호효과가 우수한 것으로 드러났었다. 그러나 심근보호에 있어서 DN액의 우수한 정도가, 이 심정지액을 실온보존한 심장에서 사용했을 때에도, ST액을 저온보존한 심장에서 사용한 효과보다도 더 우수할 수 있는지에 대해서는 확실한 결론을 내리지 못했었다. 이를 위해서는 향후에, 더욱 심한 심근손상을 일으키는 조건, 즉 2시간이상의 허혈과 25°C 정도에서의 심장보존 등의 조건을 준 상태에서의 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

심근 허혈손상에 의한 사립체의 기능적 변화와 미세구조물의 변화는 서로 관계가 있으며, 다량의 지질과 칼슘침착 등으로 추정되는 사립체카립의 소실과 기질밀도 감소 등의 소견은, 허혈시간이 연장됨에 따라 그 변화가 현저해진다.

세포의 비가역적인 손상에 대한 정확한 지표는 없으나, Jennings²⁹⁾ 등은 사립체능의 파손, 사립체내외막의 심한 손상, 심한 핵염색질응집 등을 비가역적인 손상에 따른 소견으로 생각하였다. Trento 등³⁰⁾은 통상의 osmium tetroxide 고정법은 심근허혈에 따른 손상의 정도를 평가하기에는 부정확한 방법이며, 저단백변성포매법(low protein-denaturation embedding)을 사용하여야 한다고 주장하였다. 본 연구에서 전자현미경상으로 심근세포의 미세구조물에 대한 각 실험군에서의 손상정도를 관찰하는데 있어서는, Jutta Schaper³¹⁾, Monticello 등³²⁾에 의하여 사용된 기준을 적용하였다. 즉, 각 실험군간의 미세구조물의 손상정도를 비교하기 위하여, 심근원섬유의 변화, 세포핵의 변화, 사립체의 변화, 세포내 부종의 정도, 당원의 감소 정도 등을 관찰하고, 그 변화의 정도에 따라 등급을 매기는 방식을 채택하였다. 각 군에서의 전체적인 성적을 비교평가하였을 때, 제4군에서 가장 손상 정도가 적었으며, 제1군에서 가장 심한 손상을 나타내었다. 따라서 본 연구에서의 심근 미세구조에 대한 전자현미경적 관찰결과는 혈액학적 심기능의 평가 성적과 거의 일치하는 소견을 보였다.

결 론

이상적인 심정지액 개발에 대한 노력은 계속 이루어지고 있으며, 특히 최근에는 심장저장용액과 병행하는 실험들이 많이 시도되고 있다. 본 연구에서는 DelNido 심정지액(DN액)의 심근보호효과를 알아보기 위해서, 대조군으로 St. Thomas 액(ST액)을 선택한 다음, 이들 두 심정지액이 허혈상태의 쥐 적출심장에 미치는 영향을 비교 연구하였다. 혈류역학적 검사, 심장 효소치 검사, 전자 현미경 소견의 결과를 종합해 보면, 실내공기중에 심장을 노출했던 경우에는, DN액이 ST액에 비하여 허혈중 심근보호효과가 유의하게 우수한 것으로 드러났었다. 그러나 실온보존 상태에서 DN액에 의해 얻어지는 심근보호효과가 효과적인 저온보존 상태에서 ST액에 의해 얻어지는 효과보다도 더 상회하는지에 대해서는 확실한 결론을 내릴 수 없었다.

참 고 문 헌

1. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Becker JBE. Elective cardiac arrest. *Lancet* 1955;2:21-32.
2. Wright RN, Lvitsky S, Holland C, Feinberg H. Beneficial effects of potassium cardioplegia during intermittent aortic cross-clamping and reperfusion. *J Surg Res* 1978;24:201-10.
3. Buckberg GD. A proposed solution to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:803-14.
4. Bigelow WG. The role of hypothermia in the past, present and future management of heart disease. *Circulation* 57,58

- (suppl 2) 1978;113-4.
5. Jutta Schaper J, Mulch B, Winkler B, Wehaper W. *Ultrastructural, functional, and biochemical criteria for estimation of reversibility of ischemic injury: a study on the effects of global ischemia on the isolated dog heart.* J Mol Cell Cardiol 1979;11:521-41.
 6. Monticello TM, Sargent CA, McGill JR, Barton DS, Grover GJ. *Amelioration of ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts by the ATP-sensitive potassium channel opener BMS-180448.* Cardiovasc Res 1996;31:93-101.
 7. Gay WA, Ebert PA. *Functional, metabolic and morphological effects of potassium induced cardioplegia.* Surgery 1973;74: 84-9129.
 8. Garfinkel LG, Altschuld, Garfinkel D. *Magnesium in cardiac energy metabolism.* J Mol Cell Cardiol 1986;18: 1003-9.
 9. Lansman JB, Hess P, Tsien RW. *Blockade of current through single calcium channels by Ca^{2+} Mg^{2+} and Ca^{2+} .* J Gen Physiol 1986;88:321-9.
 10. Liu Q, Lai A, Rousseau E, Hones RV, Meissner, G. *Multiple conductance state of the purified calcium release channel complex from skeletal sarcolemmal reticulum.* Biophys J 1989;55:415-21.
 11. Geffin GA, Love TR, Hendren WG, et al. *The effect of calcium and magnesium in hyperkalemic cardioplegic solutions on myocardial preservation* J Thorac Cardiovasc 1989;98:239-46.
 12. Robertson JM, Buckberg GD, Vinten-Johansen J, et al. *The safety of blood cardioplegia at 4°C and a simple system for its delivery.* In Glenn WWL (ed) Thoracic and Cardiovascular Surgery ed 4, Norwalk Appleton-Century-Crofts 1983;1107-12.
 13. Magovern GJ, Jr Fallherty JT, Gott VL, et al. *Failure of blood cardioplegia to protect myocardium at lower temperatures.* Circulation 66(suppl 1) 1982;60-7.
 14. Yau TM, Ikonomidis JS, Weisel RD, et al. *Ventricular function after normothermic versus hypothermic cardioplegia.* J Thorac Cardiovas Surg 1993;105:833-44.
 15. Rosenfeldt FL. *The relationship between myocardial temperature and recovery after experimental cardioplegic arrest.* J Thorac Cardiovas Surg 1963;45:64-72.
 16. Daily PO, Pfeffer TA, Wisniewski JB. *Clinical comparisons of methods of myocardial protection.* J Thorac Cardiovas Surg 1987;93:324-36.
 17. Roberts AF, Moran JM, Sanders JH, et al. *Clinical evaluation of the relative effectiveness of multidose crystalloid and cold blood potassium cardioplegia in coronary artery bypass surgery.* Ann Thorac Surg 1982; 33:421-33.
 18. Cunningham JN, Catinell FP, Spencer FC. *Blood cardioplegia-experience with prolonged cross-clamping.* In : Engelman RM, Levitsky SA. *Textbook of clinical cardioplegia.* New York Futura Publishing Co 1982;242-64.
 19. Fabiani JN, Perier P, Chelly J, et al. *Blood versus crystalloid cardioplegia.* : Engelman RM, Levitsky SA, *Textbook of clinical cardioplegia.* New York Futura Publishing Co. 1982;285-95
 20. Catinella FP, Cunningham JN, Adams PX, et al *Myocardial protection with cold blood potassium cardioplegia during prolonged aortic cross-clamping.* Ann Thorac Surg 1982;33:228-33.
 21. Barner HB, Kaiser GC, Code JE, et al. *Clinical experience with cold blood as the vehicle for hypothermic potassium cardioplegia.* Ann Thorac Surg 1980;29:204-10.
 22. Ffemes SE, Christakis JT, Weisel RD, et al. *A clinical trial of blood and crystalloid cardioplegia.* J Thorac Cardiovasc Sug 1984;88:726-33.
 23. Robertson JM, Buckberg GD, Vinten-Hohansen J, Leaf JD *Comparison of distribution of coronary stenosis of blood and asanguinous cardioplegic solution.* J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:80-7.
 24. Buckberg GD *Oxygen cardioplegia Blood is a many splendored thing.* Ann Thorac Surg 1990;50:175-82.
 25. Castaned AR, Jonas RA, Mayer E, Hanley FL. *Myocardial preservation in the immature heart.* Cardiac Surg of the neonate and infant. WB saunder company 1992;41-53
 26. Hearse DJ, O'Brien K, Braimbridge MV. *Protection of the myocardium during ischemic arrest: Dose-response curves for procaine and lignocaine in cardioplegia solutions.* J Thorac Cardiovasc Surg 1981;81:873-9.
 27. Codd JE, Barner HB, Pennington DG, et al. *Intraoperative myocardial protection . a comparison of blood and asanguineous cardioplegia.* Ann Thorac Surg 1985;39- 125-33.
 28. Sakai A, Mija J, Sohara Y, et al *Tolerance of red blood cells in the coronary microcirculation during cold blood cardioplegia.* Cardiovasc Res 1988;22:62-6.
 29. Jennings RB, Ganote CE. *Structural changes in myocardium during acute ischemia.* Cir Res 34,35(Suppl 3) 1974;156-72.
 30. Trento A, Hardesty RL, Griffith BP, Kormos RL, Bahnson HT. *Early function of cardiac homograft: relationship to hemodynamic in the donor and length of the ischemic period.* Circulation 74(Suppl 3) 1986;77-9.

=국문초록=

배경: 기관 협착의 가장 흔한 원인은 기관 삽관에 따른 합병증이다. 기관 협착에 대한 치료 방침은 병변의 범위에 따라 달라진다. 점막부분의 국소적인 병변의 경우에는 레이저 절제요법을 적용할 수 있지만, 기관의 전층에 병변이 있는 경우는 기관 절제 후 단단 문합 수술을 시행하여야 좋은 치료 결과를 얻을 수 있다. **대상 및 방법:** 경상대학교병원 흉부외과에서는 1998년 4월부터 1999년 5월까지 기관 삽관의 합병증으로 발생한 기관협착증 환자 12명에게 기관협착 부위를 절제하고 단단 문합 수술을 시행하였다. **결과:** 수술 후 사망자는 없었고, 조기 합병증으로 일시적인 성대마비가 5명, 참상 감염이 1명에서 발생하였다. 수술 후 평균 18개월간 추적하는 동안 재협착은 발견되지 않았다. **결론:** 기관 삽관 후 발생한 기관협착증에 대한 외과적 치료로서 절제 및 단단 문합술은 비교적 우수한 치료법이라 할 수 있다.

- 중심단어:** 1. 기관
2. 기관 협착