

# 양에서 관상동맥 결찰에 의한 심부전 모델의 확립

나 찬 영\* · 홍 장 수\*\* · 박 정 준\*\*\* ·  
김 원 곤\*\*\* · 강 문 철\*\*\* · 서 정 욱\*\*\*\*

=Abstract=

## Establishment of the Heart Failure Model by Coronary Artery Ligation in Sheep

Chan-Young Na, M.D.\*, Jang Soo Hong, M.D.\*\*, Jeong Jun Park, M.D.\*\*\*,  
Won Kon Kim, M.D.\*\*\*, Moon Chul Kang, M.D.\*\*\*, Jeong Wook Seo, M.D.\*\*\*\*

**Background:** Despite the relatively high mortality rates in the chronic heart failure model induced by coronary artery ligation are relatively high, this model has been a subject of continuous research because of its clinical correlation. Chronic heart failure model of large-sized animals is very useful to analyse mechanical or biological effects on circulatory system which is difficult in small-sized animals. The purpose of this study is to establish the heart failure model by coronary artery ligation in sheep. **Material and Method:** Among 9 Corridale sheep, the homonymous artery and the diagonal branch were ligated simultaneously in 2 sheep and remaining 7 sheep were assigned to successive ligation of both arteries at an interval of 1 hour. Both coronary arteries were ligated from the point 40% proximal to the apex of the heart. Hemodynamic and echocardiographic parameters were analyzed before the ligation of the coronary artery, after the ligation of the homonymous artery, and after additional ligation of the diagonal branch. The experimental animals were sacrificed after 2 or 3 months of growth and histopathologic studies were performed **Result:** Immediate postoperative death occurred in the 2 sheep that had received simultaneous ligation of the homonymous artery and diagonal branch. On the other hand, all the 7 sheep that were ligated in succession were survived up to 3 months. Arterial pressure was significantly

---

\*부천세종병원 흉부외과, 세종심장연구소

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Sejong General Hospital, Sejong Heart Institute, Puchon-shi, Kyonggi-do, Korea

\*\*충북대학교병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Chungbuk National University Hospital

\*\*\*서울대학교병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital

\*\*\*\*서울대학교병원 해부병리과

Department of Pathology, Seoul National University Hospital

논문접수일 : 2001년 9월 11일 심사통과일 : 2001년 12월 3일

책임저자 : 나찬영(422-711) 경기도 부천시 소사구 소사본 2동 91-121, 부천세종병원 흉부외과. (Tel) 032-3401-151, (Fax) 032-340-1236

E-mail: koreaheartsurgeon@hotmail.com

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

decreased immediately after ligation of the homonymous artery( $p<0.05$ ), and the cardiac output was decreased and pulmonary capillary wedge pressure was increased after further ligation of the diagonal branch( $p<0.05$ ). Central venous pressure, pulmonary artery pressure, pulmonary capillary wedge pressure, left ventricular end-diastolic dimension and end-systolic dimension were markedly increased 3 months after ligation of coronary arteries. Anteroseptal akinesia or dyskinesia was developed after the ligation of coronary arteries. Histopathologic study revealed well-demarcated ischemic area of fibrosis. **Conclusion:** Using methods of successive ligation of the homonymous artery and diagonal branch, chronic heart failure model could be reliably established in sheep.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2002;5:1-10)

**Key word** : 1. Heart failure  
2. Animal models

## 서 론

### 1. 심부전 모델의 의의

심부전증(heart failure)은 신체대사가 요구하는 만큼 충분한 혈액을 전달해주지 못하는 심장의 병태생리적인 상태로 정의한다<sup>1)</sup>. 심부전증에 대한 적절한 동물실험 모델의 필요성은 직접 환자를 통해서 쉽게 얻을 수 없는 여러 문제들에 대한 해결점들을 효과적으로 파악할 수 있다는 점에서 오래 전부터 알려졌다<sup>2)</sup>. 그러나 심부전증은 그 특성상 다양한 원인에 의해 생길 수 있어 어떤 특정한 실험모델 하나로 모든 심부전 실험 상황을 충족시킬 수는 없다<sup>3-6)</sup>. 또 심부전이란 병의 성격상 동물을 중독한 상태에서 유지시켜야 하기 때문에 실험동물을 조기에 희생시키지 않으면서 급성 및 만성 심부전 기준에 맞는 모델을 개발하기가 쉽지 않는 것도 사실이다.

### 2. 심부전 모델의 종류

현재까지 실험동물에서 인위적 심부전을 발생시키고자 하는 많은 시도가 있으며 실험모델의 형태에 따라 압력과부하(pressure overloading) 형태, 용적과부하(volume overloading) 형태, 심근경색(myocardial infarction), 심근병증(cardiomyopathy) 및 기타 형태로 구분된다<sup>2)</sup>. 압력과부하형 심부전 모델에는 대동맥교약(aortic constriction)<sup>7)</sup> 유발, 폐동맥밴딩 등의 방법이 이용되며, 용적과부하형 심부전 모델은 대동맥-대정맥루(aorto-vena cava fistula), 대동맥판막폐쇄부전, 심방중격결손 형성 등의 방법이 있다. 또 심근병증 형태의 심부전 모델은 자연적으로 심근병증이 발생하는 특별한 종의 동물을 이용

하거나 또는 adriamycin(doxorubicin) 등의 약물을 사용하기도 한다<sup>8,9)</sup>. 심근경색형 심부전 모델은 지속적 심박조율(sustained pacing)<sup>6)</sup>, 관상동맥결찰(coronary artery ligation)<sup>10)</sup>, 관상동맥색전(coronary artery embolism)<sup>11)</sup> 등의 방법이 있다. 이중 관상동맥 결찰법은 비교적 그 수기가 간단하고 임상적 연관성이 많다는 장점이 있지만 사람과 유사한 관상동맥 해부학적 구조를 가진 동물에서는 치사율이 매우 높다는 단점이 있다.

### 3. 심부전 모델의 응용

심장외과 영역에서 심부전 실험모델의 응용은 다른 분야에서와는 다소간의 차이가 있어 주로 심장수술 후 급성 심장속에서 기계순환보조장치 적용이나 만성 심부전 모델에서 역시 기계순환보조장치 및 심근성형술 등의 치료 효과를 분석하는 것에 이용되고 있다. 심장수술 후 급성 속의 경우 한 통계에 의하면 개심술을 받는 환자들의 약 2~6%에서 수술 후 심한 심부전증으로 인한 심폐기 이탈 실패로 대동맥 내 풍선펌프, 또는 심실순환보조장치 같은 기계순환보조장치 적용의 대상이 될 수 있다고 보고하고 있다<sup>12)</sup>. 근래 약물 등 통상 방법으로 치료할 수 없는 만성 심부전증 환자에 치료 목적으로 기계순환보조장치의 개발 및 심근성형술 등과 같은 치료방법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다<sup>13)</sup>. 이러한 연구들에 대한 실험모델을 위해서는 인체와 유사한 크기를 지니고 있는 양과 같은 대동물에서 심부전 실험모델을 확립하는 것이 반드시 필요하다.

### 4. 실험동물의 대상

양의 관상동맥 공급은 부행혈류가 드물다는 점에서 사람과 유사한 특성을 가지고 있다고 한다<sup>14)</sup>. 이러한 특성은 전

술한 바와 같이 실험중 치사율이 높은 단점이 있는 반면 신뢰성 있는 심부전 모델 유발 방법만 확립되면 실제 임상 상황과 가장 유사한 상태를 만들 수 있는 장점이 있다. 다른 목적의 실험동물로 흔히 사용되는 개의 경우 관상동맥은 심장외막하 부행혈관(subepicardial collateral vessel)이 풍부하여 허혈성 심질환의 모델로는 적합하지 않다<sup>15,16</sup>. 원숭이는 사람과 관상동맥 구조가 가장 비슷하나 구하기가 어렵고 비싼 단점이 있다<sup>17,18</sup>. 돼지 역시 사람의 관상동맥과 비슷한 해부학적 구조를 지니고 있으나 동물의 성격상 기계순환보조장치 적용 실험을 포함한 만성 실험에는 적합하지 않는 것이 단점이다. 송아지는 빠른 성장도 단점이지만 관상동맥 분포 양상도 사람과는 다소 달라 proximal interventricular septum은 우관상동맥분지에서 그리고 나머지 중격은 우관상동맥, 좌전하행관상동맥, 좌회선동맥 모두에서 혈류를 공급받는다<sup>19</sup>.

양은 관상동맥의 유사성 이외에도 비교적 합리적인 가격에 쉽게 구할 수 있으며 수술 및 수술 후 조작이 용이한 점 등 장점이 많다<sup>11</sup>. 또 성장한 양의 무게는 사람 몸무게와 유사해 비록 세부적인 신체 형태에는 차이가 있지만 기계순환보조장치의 해부적합성 실험에 가장 유리한 조건을 가지고 있다. 전술한 장점들을 기초로 최근 양에서 관상동맥 결찰법에 의한 만성 심부전 모델 확립에 관한 연구가 보고되어 있다<sup>13,20</sup>.

### 5. 연구방법의 선택

관상동맥 결찰 방법으로 homonymous coronary artery(사람의 left anterior descending artery에 해당됨)를 심첨부부터 심기저부까지 거리에서 40% 되는 지점에서 결찰 하고, diagonal branch 역시 homonymous coronary artery 결찰 부위와 평행 되는 지점에서 동시에 결찰 하는 방법을 사용하여 좋은 실험 결과를 얻었다고 보고하였다<sup>13,20</sup>. 본 연구에서는 2차례에 걸친 예비 실험 결과 부정맥 예방 약제의 투여 등 동일한 방법으로 실험을 진행하였지만 모두에서 실험동물이 조기 사망하는 결과를 얻었다. 이에 따라 만성 심부전 상태를 얻으면서 실험동물의 조기 사망을 방지하는 방법으로서 homonymous coronary artery와 diagonal branch를 동시에 결찰 하지 않고 homonymous coronary artery와 diagonal branch를 1시간 간격을 두고 순차적으로 결찰하는 방법을 고안하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 실험동물의 선택

실험동물로는 Corridale 종 양 9마리(60~80Kg)를 사용하였다. 성별의 선택에는 특별한 제한을 두지 않았다. 2마리는 예비 실험 군으로서 homonymous coronary artery(사람의 left

anterior descending artery에 해당됨)를 심첨부에서 심기저부까지 거리에서 40% 되는 지점에서 결찰 하고, 동시에 diagonal branch를 homonymous coronary artery 결찰 부위와 평행 되는 지점에서 결찰 하였다. 7마리는 homonymous coronary artery와 diagonal branch의 결찰 지점은 예비 실험군과 동일하게 하였으나 homonymous coronary artery 결찰 후 1시간 간격을 두고 diagonal branch를 결찰 하였다. 실험양은 실험 1주일 전부터 격리하여 발열, 기침, 분비물(nasal discharge), 설사, 호흡곤란 등의 유무를 관찰하였다. 실험 전 정상적인 이학 검사 소견을 보이고, 체온은 39도 이하, 백혈구수는 10,000 이하이며, 정상 헤마토크리트를 가진 양을 선택하였다.

### 2. 마취 및 감시장치

실험양은 마취유도 24시간전에 금식시켰다. ketamine 60mg을 근주하여 마취 유도를 하고 앞다리(cephalic or recurrent tarsal vein)에 일차 정맥선을 확보하였다. 유지수액은 링거액을 사용하였다. 기관절개술을 시행하여 기관내 삽관(8 mm)하고 마취기에 연결시켰다. 호흡수는 분당 12~24회 범위에서 유지하고 일회 호흡량은 15 cc/kg로 조정하였다. FiO<sub>2</sub>는 0.8로 시작하여 동맥혈산소분압을 85~100mmHg 사이에서 유지시켰다. 흡기압력은 20~25 mmHg로 유지하였다. 이후 마취는 enflurane(0.5~1.0%)으로 유지하였다. 수술 중 양의 혹위(rumen)에서 세균 발효로 가스 생성에 의한 위팽창을 감소시키기 위해 위장관을 삽입하여 위감압을 시행하였다. 마취 전후 예방 항생제로 세파졸린을 투여하였다. 동맥압은 실험동물의 앞다리에 동맥라인을 삽관 하여 지속적으로 측정하였다. 심전도는 전극에 연결된 모니터(Solar 8000 patient monitor, Marquette medical systems Inc., Milwaukee, WI, U.S.A.)를 통해 지속적으로 측정하고 필요시 기록지에 기록하였다. 좌측 경정맥에 헤파린처리 열회석 도자(heparin coated thermodilution catheter, Arrow International Inc., Reading, PA.U.S.A.)를 삽관하였다.

### 3. 실험

제 5 늑간을 통한 좌전흉부절개술로 개흉하고 심낭막을 열고 심장을 노출시켰다. Homonymous coronary artery를 확인하고 결찰 하였다. 항부정맥 약제는 관상동맥 결찰 전 lidocaine(2 mg/kg)을 정주하고, homonymous artery 결찰 15분 후(1 mg/kg), diagonal branch 결찰 전(2 mg/kg), diagonal branch 결찰 후 15분에 추가(1 mg/kg) 투여를 하였다. 심실세동이 발생하면 즉시 심장마사지와 lidocaine, epinephrine, sodium bicarbonate, calcium 등의 투여와 함께 25~50 J의 전기제세동을 시행하였다. 동맥혈가스분석은 수시로 시행하였다. 관상동맥 결찰 및 필요한 측정후 지혈을 하고 창상을 봉합하

었다. 수술 후 흉관은 출혈량을 관찰하면서 4~8시간 후에 제거하였다. 수술 후 인공호흡기에서 이탈시켰다. 수술 후 실험동물은 자유롭게 식이 섭취를 하게 하였으며 3일 동안 항생제를 투여하였다.

#### 4. 측정분석

Thermodilution catheter로 우심방, 폐동맥, 폐동맥쇄기압(pulmonary capillary wedge pressure) 및 심박출량을 관상동맥 결찰전, homonymous artery 결찰 후 30분, diagonal branch 결찰 후 1 시간에 측정하였다. 심박출량 측정은 0.9% 생리식염수 10 ml를 이용하였으며 다섯 번 측정하여 가장 높은 측정치와 낮은 측정치는 버리고, 나머지 세 측정치의 평균으로 값을 구하였다.

심박수 및 동맥압도 같은 시기에 측정하였다. 심전도는 관상동맥 결찰전후 변화가 있을 때 기록을 얻었다. 초음파(SA-8800, Medison Co. Ltd., Seoul, Korea)에 의한 심기능 분석도 개흉 상태에서 혈액학 측정과 같은 시점에서 시행하였는데, 좌심실 확장기내경(Left ventricular end-diastolic dimension(LVEDD)), 좌심실 수축기내경(Left ventricular end-systolic dimension(LVESD)), 분획단축(Fractional Shortening(FS)), 구혈률(Ejection Fraction(EF)), 그리고 유두근중간부위(midpapillary level)에서의 좌심실벽두께(Left ventricular wall thickness)를 측정하였다. 이때 분획단축(Fractional shortening)은  $LVEDD - LVESD / LVEDD$ 로 정의되며 Ejection fraction은  $LVEDD^2 - LVESD^2 / LVEDD^2$ 로 정의된다.

관상동맥 결찰 실험 후 실험동물을 정해진 기간 동안 사육한 후(5마리는 2개월 동안, 나머지 2마리는 3개월 동안) 실험동물을 마취하여 최초 실험과 동일한 방법으로 기관삽관 및 개흉한 뒤 혈액학 및 초음파 분석을 하였다. 측정후 실험동물을 안락사 시키고 심장을 적출하여 병리 분석하였다.

#### 5. 통계방법

자료의 통계 분석은 비모수 검정 방법인 Wilcoxon rank sum test를 사용하였다. 유의 수준은 0.05 이하로 하였다.

## 결 과

#### 1. 관상동맥 결찰

9례의 실험동물 전체에서 homonymous coronary artery와 diagonal branch 결찰 자체는 순조롭게 진행되었다. 심첨부에서 심기저부까지 거리에서 40% 되는 지점에서 homonymous coronary artery를 결찰하고 평행 되는 지점에서 diagonal branch를 결찰하였는데 모두 두 번째 diagonal branch에 해당되었다.

#### 2. 부정맥

homonymous coronary artery와 diagonal branch를 동시에 결찰 한 2마리 양은 결찰 후 각각 5분 및 20분 후에 심실세동이 발생하여 심폐소생술에도 불구하고 사망하였다.

반면 homonymous coronary artery 결찰 후 1시간 간격을 두고 diagonal branch를 결찰 한 양 7마리는 4례에서 심실세동이 발생하고 3례에서는 심실세동이 발생하지 않았지만 모두 생존하였다. 심실세동이 발생한 4례의 동물 중에서 2례에서는 homonymous coronary artery와 diagonal branch 추가 결찰 후 각각 심실세동이 발생하였지만 diagonal branch가 유난히 발달한 1례에서는 diagonal branch 추가 결찰 이후에만 심실세동이 발생하였고 반면 diagonal branch 발달이 미미한 나머지 1례에서는 homonymous coronary artery 결찰 후에만 심실세동이 발생하였고 diagonal branch 추가 결찰 후에는 추가 부정맥 발생은 없었다.

#### 3. 2차 실험

전체적으로 생존한 7례의 실험동물 중 5마리는 2개월 사육 후 그리고 나머지 2마리는 3개월 사육후 다시 마취하여 1차 실험과 동일한 방법으로 기관절개 후 삽관 및 개흉한 뒤 혈액학 및 심초음파 분석 후 심장의 병리 분석을 위해 안락사 시켰다.

#### 4. 혈액학적 분석

혈액학적 분석(Table 1)은 관상동맥 결찰전, homonymous artery 결찰 후 30분, diagonal branch 결찰 후 1시간 및 2~3개월 사육 후에 각각 측정하였으며 심박동 수는 분당 평균이 관상동맥 결찰전이  $77.8 \pm 17.4$ 회, homonymous artery 결찰 후  $74.5 \pm 12.4$ 회, diagonal branch 추가 결찰 후  $89.2 \pm 15.5$ 회, 2~3개월 후  $67.4 \pm 11.6$ 회였으며 통계학적 유의성은 없었다.

중심정맥압(mmHg)은 평균  $3.4 \pm 1.7$ ,  $5.0 \pm 3.3$ ,  $5.2 \pm 1.9$  및  $6.3 \pm 1.9$ mmHg로 관상동맥 결찰 전과 2-3개월 후에는 통계학적으로 유의한 증가소견을 보였다( $p < 0.05$ ). 폐동맥압(수축기)은 각각  $14.8 \pm 3.1$ ,  $16.3 \pm 2.8$ ,  $17.2 \pm 3.5$ ,  $24.1 \pm 10.6$  mmHg로 결찰 전과 비교하여 2~3개월 후에 통계학적으로 유의하게 증가하였다( $p < 0.05$ ). 폐동맥쇄기압(평균)은 각각  $6.0 \pm 2.4$ ,  $7.0 \pm 2.8$ ,  $9.4 \pm 4.7$ ,  $10.9 \pm 2.5$  mmHg로 diagonal branch 추가 결찰 후와 2~3개월 후에 통계학적으로 유의한 증기를 보였다( $p < 0.05$ ).

평균체동맥압은 각각  $92.4 \pm 5.1$ ,  $89.0 \pm 2.2$ ,  $75.8 \pm 4.7$ ,  $88.1 \pm 4.0$  mmHg로 결찰 전과 비교하여 homonymous artery 결찰 후와 diagonal branch 결찰 후에 유의하게 감소했다( $p < 0.05$ ).

심박출량은 각각  $4.9 \pm 1.7$ ,  $3.9 \pm 0.5$ ,  $3.7 \pm 1.2$ ,  $4.0 \pm 1.2$  L/min로 결찰 전과 비교하여 diagonal branch 결찰 후에 유의하게

Table 1. Hemodynamic variables

	Preinfarction	Homonymous artery ligation	p-Value	HA+D2 ligation	p-Value	2-3 months	p-Value
H.R.(beats/min)	77.81 ± 7.4	74.5 ± 12.4	NS	89.2 ± 15.5	NS	67.4 ± 11.6	NS
CVP(mmHg)	3.4 ± 1.8	5.0 ± 3.3	NS	5.2 ± 1.9	NS	6.3 ± 1.9	<0.05
RVP(mmHg) sys.	22.4 ± 3.4					25.7 ± 10.5	NS
dias.	2.0 ± 2.1					4.1 ± 3.6	NS
PAP(mmHg) sys.	14.8 ± 3.1	16.3 ± 2.8	NS	17.2 ± 3.5	NS	24.1 ± 10.6	<0.05
dias.	8.4 ± 1.9	9.8 ± 2.5	NS	9.6 ± 2.1	NS	14.6 ± 5.8	<0.05
mean.	11.6 ± 2.4	13.0 ± 2.1	NS	14.0 ± 2.9	NS	19.2 ± 6.4	<0.05
PCWP(mmHg) mean.	6.0 ± 2.4	7.0 ± 2.8	NS	9.4 ± 4.7	<0.05	10.9 ± 2.5	<0.05
SAP(mmHg) sys.	111.0 ± 12.4	99.3 ± 3.9	<0.05	87.0 ± 2.6	<0.05	109.6 ± 7.4	NS
dias.	83.0 ± 4.8	81.0 ± 4.8	NS	66.4 ± 4.2	<0.05	80.4 ± 5.4	NS
mean.	92.4 ± 5.1	89.0 ± 2.2	<0.05	75.8 ± 4.78	<0.05	88.1 ± 4.0	NS
CO(L/min)	4.9 ± 1.7	3.9 ± 0.5	NS	3.7 ± 1.2	<0.05	4.0 ± 1.2	NS

CO, cardiac output; CVP, central venous pressure; D2, second diagonal branch; Dias, diastolic; H.R, heart rate; HA, homonymous artery; NS, not significant; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PAP, pulmonary arterial pressure; RVP, right ventricular pressure; SAP, systemic arterial pressure; Sys, systolic

Table 2. Echocardiographic variables

	Preinfarction	Homonymous artery ligation	p-Value	HA+D2 ligation	p-Value	2-3 months	p-Value
ECHO LVEDD(mm)	39.7 ± 2.8	40.4 ± 4.9	NS	40.9 ± 6.5	NS	46.4 ± 7.6.	<0.05
ECHO LVESD(mm)	26.0 ± 4.7	28.2 ± 7.0	NS	29.7 ± 4.8	NS	32.6 ± 5.0	<0.05
ECHO LVWT(mm)	10.9 ± 1.6	11.0 ± 1.5	NS	10.8 ± 1.2	NS	10.7 ± 1.4	NS
ECHO FS	0.35 ± 0.07	0.31 ± 0.09	NS	0.27 ± 0.05	NS	0.29 ± 0.10	NS
ECHO EF(%)	57.2 ± 9.6	51.5 ± 13.3	NS	46.7 ± 7.1	NS	49.4 ± 11.8	NS

HA, homonymous artery; D2, second diagonal branch; ECHO, echocardiogram; LVEDD, left ventricular end-diastolic dimension; LVESD, left ventricular end-systolic dimension; LVWT, left ventricular wall thickness; FS, fraction shortening; EF, ejection fraction; NS, not significant

감소하였다(p<0.05). 우심실압력(수축기)은 결찰전이 22.4 ± 3.4 mmHg에서 2~3개월 후 25.7 ± 10.5 mmHg로 증가하였으나 통계학적 의의는 없었다.

#### 5. 심초음파 및 심전도 소견

초음파 심기능 분석(Table 2)도 관상동맥 결찰 전, homonymous artery 결찰 후, diagonal branch 결찰 후 및 2~3개월 후에 각각 측정하였으며 그 결과는 좌심실 확장기말내경(mm)이 각각 39.7 ± 2.8, 40.4 ± 4.9, 40.9 ± 6.5 및 46.4 ± 7.6으로 술전과 비교하여 2~3개월 후에 통계학적으로 유의한 증가가 관

찰되었다(p<0.05). 좌심실수축기말내경(mm)은 각각 26.0 ± 4.7, 28.2 ± 7.0, 29.7 ± 4.8 및 32.6 ± 5.0으로 술전과 비교하여 2~3개월 후에 유의하게 증가하였다(p<0.05). 좌심실벽두께(mm)는 각각 10.9 ± 1.6, 11.0 ± 1.5, 10.8 ± 1.2 및 10.7 ± 1.4로 유의성은 없었다. 좌심실 구혈률(%)은 각각 57.2 ± 9.6, 51.5 ± 13.3, 46.7 ± 7.1 및 49.4 ± 11.8로 유의성은 없었다.

심전도 소견에는 관상동맥 결찰 후에 즉시 심한 ST elevation이 관찰되었고 2~3개월 추적 소견에는 pathologic Q wave가 관찰되었다(Fig. 1, 2). 또한 2~3개월 추적 심초음파 검사는 주로 전중격벽(anteroseptal wall)에 집중된 운동실조

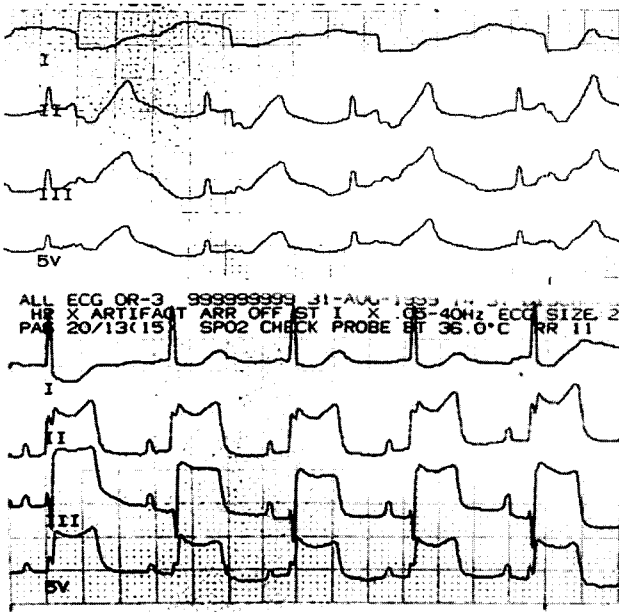


Fig. 1. EKG finding after homonymous artery ligation. upper, ST elevation shown on EKG immediately after homonymous artery ligation. lower, Aggravated ST elevation shown on EKG 20 minutes after homonymous artery ligation.

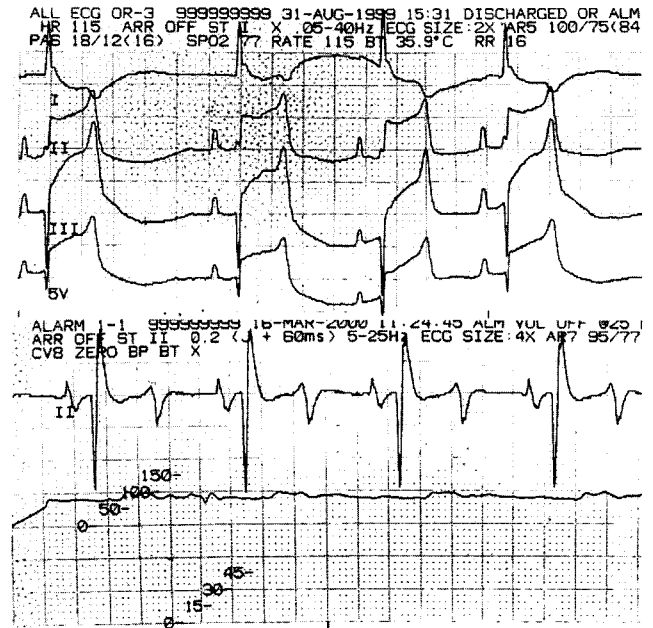


Fig. 2. EKG finding after diagonal branch and postoperative 2 months upper, Arrhythmia and ST elevation shown on EKG after diagonal branch ligation. lower, Abnormal Q wave shown on EKG at the postoperative 2 month period

(dyskinesia) 또는 무운동부위(akinetic area)가 관찰되었으며 경색부위의 섬유화로 인하여 dense echodensity가 관찰되었다 (Fig. 3).

## 6. 병리조직학적 소견

적출된 심장에 대한 병리 분석 결과 수술당일 심실세동으로 사망한 양의 병리조직 소견은 좌심실의 전중격부위 (anteroseptal area)에 광범위한 심근경색소견이 보였으며(Fig. 4) 수술 2개월뒤 적출한 실험양의 심장에서는 좌심실의 전중격벽(anteroseptal wall)이 얇아지고 섬유화된 소견을 보였다 (Fig. 5). 또한 3개월에 적출한 심장에서도 좌심실의 전중격벽이 얇아져서 동맥류를 형성한 소견을 보였다(Fig. 6)

## 고찰

### 1. 실험동물의 선택

심근경색은 우리 나라에서는 정확한 통계는 없다. 미국에서는 매년 1,500,000명이 발생하여 이중 10~30%에서 좌심실류로 진행되는 것으로 알려져 있다<sup>21-4)</sup>. 좌심실류의 85%는 좌전하행지 폐쇄에 의해 심첨부에 발생하는 것으로 보고되고 있다<sup>24,25)</sup>. 이에 본 연구는 양을 이용하여 양의 관상동맥을

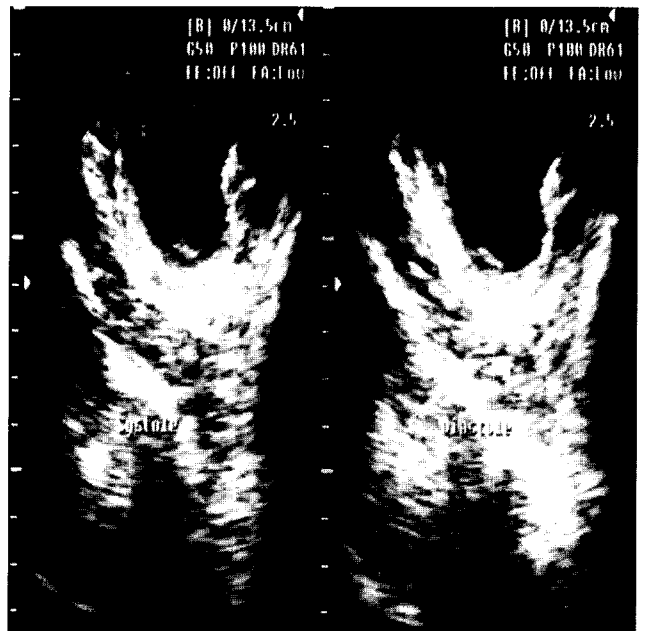


Fig. 3. Postoperative 2 months echocardiogram Postoperative 2 months echocardiogram shows thinning of apical septum and increased echogenic density(left-systolic phase, right-diastolic phase)

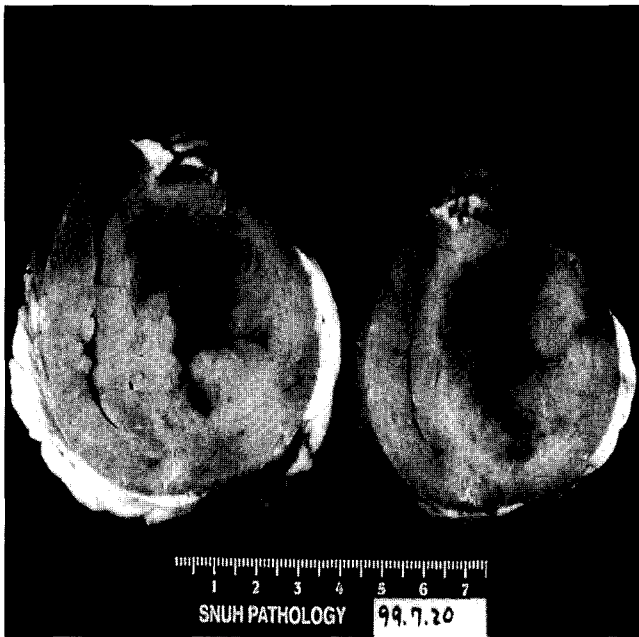


Fig. 4. Pathologic specimen at operative day  
The pathologic specimen(operation day) shows myocardial infarction in the anteroseptal area of the left ventricle.

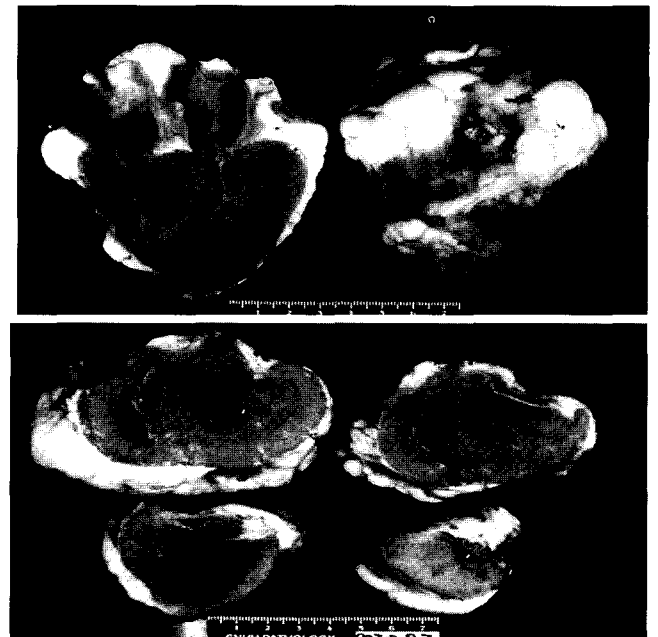


Fig. 5. Pathologic specimen at postoperative 2 months  
Pathologic specimen(postoperative 2 months) presents thinning and fibrosis of the anteroseptal area of the left ventricle (upper- long axis, low - short axis).

결찰 하는 방법으로 심부전 모델을 만들고자 하였다.

심혈관계 연구에 가장 이상적인 동물모델의 조건<sup>26)</sup>은 첫째, 사람의 심혈관계 질환과 유사해야 하고 둘째, 오랜 기간 동안 안정적으로 질병이 유지되어야 하며 셋째, 예상 가능하고 조절 가능한 증상이나 증세가 발생하며 넷째, 경제적 및 기술적 측면도 적합해야 하고 다섯째, 측정 가능하고 분석이 용이한 생화학, 혈액학적 및 심기능 인자가 있어야 한다.

개를 동물실험 모델로 한 연구에서 좌전하행지 관상동맥 결찰에 의한 심첨부의 동맥류 형성은 심장외막하 부행혈관(subepicardial collateral vessel)이 풍부하기 때문에 허혈성 심장질환 연구에는 적합한 모델이 아니라고 알려져 있다<sup>15,16)</sup>. 양의 관상동맥 구조는 개 등과 다르게 정상 심장 또는 병리학적인 심장에서 심근대사나 심근역학을 연구하는데 좌우 관상동맥의 분포의 일관성 때문에 여러 가지 장점을 지니고 있다<sup>27)</sup>.

양의 좌심실의 관상동맥 분포는 우관상동맥으로는 혈액공급을 받지 않고 좌측관상동맥으로만 혈액을 공급받으며 우심실은 대부분 우관상동맥에서 혈액공급을 받으며, 좌심실과 인접한 일부만 좌관상동맥으로 혈액공급을 받으므로 좌우심실은 극히 일부분만 중복되고 좌우관상동맥으로 분리되어 혈액공급을 받는다.

## 2. 양의 관상동맥 해부

양의 관상동맥의 해부학적 구조<sup>27)</sup>은 좌주관상동맥은 평균  $7.8 \pm 2.0\text{mm}$ 에서 사람의 좌전하행지에 해당하는 homonymous artery와 회선지로 분지되며 homonymous artery의 첫 번째 분지는 좌심실의 전벽으로 분포하며 두 번째 분지는 전행지의 중간부분에서 분지하여 좌심실의 전하부 및 심첨부에 분포한다. Homonymous artery의 말단부위는 심첨부에서 다발성 소형 혈관으로 분지하여 심실중격의 앞 2/3와 좌심실의 전벽과 우심실의 free wall과 맞닿은 부분까지 공급한다. 회선지는 나머지 좌심실을 공급하며 2~3개의 변연동맥(marginal branch)과 후심실구(posterior interventricular sulcus)에서 중격동맥(septal branch)을 낸다.

회선지는 심실중격의 후편, 좌심실의 측하벽(inferior and lateral wall) 및 좌심실과 맞닿은 우심실의 일부도 공급한다. 우관상동맥은 우심실 free wall에 여러 가지의 작은 분지를 낸다. 후하행지(posterior descending artery)는 우관상동맥으로부터 분지하지 않고 항상 좌관상동맥으로부터 기시한다. 우심실은 대부분 우관상동맥에서 혈액을 공급받으며 극히 일부분만 좌관상동맥에서 공급받는다.

관상정맥의 분포 및 유입은 좌관상정맥은 좌기정맥(left azygos vein)과 만나서 관정맥동(coronary sinus)으로 유입되어 우심방으로 유입되고 우관상정맥은 관정맥동으로 유입되지 않고 우심방으로 바로 유입된다.

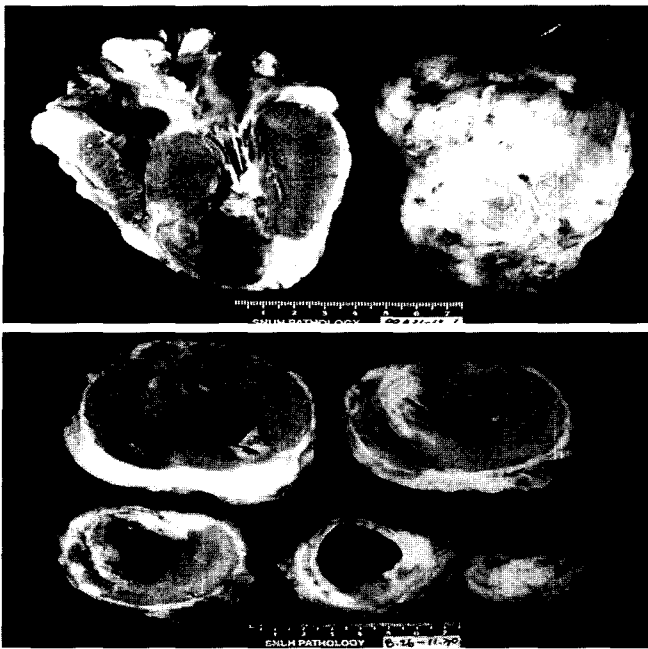


Fig. 6. Pathologic specimen at postoperative 3 months. Pathologic specimen presents thinning and aneurysm formation of the anteroseptal area of the left ventricle (upper - long axis, low - short axis)

### 3. 관상동맥 결찰 후의 혈액학적 변화

본 연구는 좌우관상동맥의 분포가 좌우심실간에 서로 분리되어 있는 양을 대상으로 하여 심장외과 영역에서 부합되는 동물모델을 확립하는데 주목적을 두고 시행하였다.

관상동맥 결찰은 처음 2례에서는 homonymous artery와 diagonal branch를 동시에 결찰 하였으나 2례 모두 5분 및 20분에 심실세동이 발생하여 심폐소생술에도 불구하고 사망하였다. 7례는 homonymous coronary artery 결찰 후 1시간 간격을 두고 diagonal branch를 결찰 하여 7례중 4례에서만 심실세동이 발생하고 3례에서는 발생하지 않았다.

관상동맥 결찰 후 혈액학적 결과는 homonymous coronary artery 결찰 후에는 체동맥압을 제외하고는 유의하게 측정치의 차이는 없었으나 diagonal branch결찰 후에는 체동맥압은 결찰전  $92.4 \pm 5.1$  mmHg에서  $75.8 \pm 4.7$  mmHg로, 심박출량은  $5.0 \pm 1.7$  L/min에서  $3.7 \pm 1.2$  L/min로 감소했으며 폐동맥폐기압은 결찰전  $6.0 \pm 2.4$  mmHg에서  $9.4 \pm 4.7$  mmHg로 증가하여 유의한(p-value < 0.05) 차이가 있었다. Millner 등<sup>13)</sup>의 보고에서도 homonymous coronary artery와 diagonal branch결찰 1시간 후에 우심방압, 폐동맥압, 폐동맥폐기압과 좌심실이완말기압에서는 유의한 차이(p < 0.001)가 있다고 발표하였다.

또한 본 연구에서 2~3개월 후에 추적 시행한 혈액학 검사에서 결찰전과 비교하여 중심정맥압이  $3.4 \pm 1.8$  mmHg에서

$6.3 \pm 1.9$  mmHg로 수축기 폐동맥압은  $14.8 \pm 3.1$  mmHg에서  $24.1 \pm 10.6$  mmHg로, 폐동맥폐기압(평균)은  $6.2 \pm 2.4$  mmHg에서  $10.9 \pm 2.5$  mmHg로 유의하게(p < 0.05) 증가 하였으며 Millner 등<sup>13)</sup>의 보고에도 3개월 후에 실시한 검사에서 우심방압, 폐동맥압, 폐동맥폐기압에서는 유의한 증가가 관찰되었다.

### 4. 부정맥의 치료

수술사망의 주요원인은 부정맥으로 항부정맥약제 사용이 중요하다. Markovitz 등<sup>26)</sup>은 bretylium(5mg/kg) 및 lidocaine(75mg) 정주한 후 lidocaine을 분당 1~2 mg 연속 정주 하는 방법을 사용하였으며 Millner 등<sup>13)</sup>은 심낭절개직후 lidocaine 100 mg 정주후 20분후 추가로 50 mg 정주 하는 방법으로 안정적으로 실험할 수 있다고 하였다. 본 연구에서는 homonymous coronary artery 결찰전에 lidocaine(2 mg/kg)을 일차로 정주하고 homonymous coronary artery 결찰 후 15분에 1 mg/kg을 추가로 정주하고 diagonal branch 결찰전후에도 같은 방법으로 lidocaine을 정주 하였다.

또한 현재 임상에서 심장이 박동 하는 상태에서 시행하는 관상동맥우회술을 시행하는 일명 OPCAB(off-pump coronary artery bypass)시 시행하는 심근 preconditioning 방법으로 관상동맥주위를 봉합사로 뜯은 후 tourniquet으로 조였다, 풀었다하며(보통 5분 조이고 5분 관류) 심근을 허혈상태에 적응시키는 방법도 이용할 수 있다<sup>28)</sup>.

### 5. 관상동맥 결찰 후의 심근의 변화

양에서 심근경색후 심근의 변화<sup>27)</sup>는 homonymous coronary artery와 diagonal branch 결찰 후 72시간에 실험동물을 희생하여 시행한 부검에서 좌심실의 22.9%에서 심근경색이 나타났으며 좌심실의 심첨부 및 전측벽에 좌심실류를 형성하였다. 좌심실의 병리조직학적 변화는 수술 3일부터 심근경색부위가 많아지기 시작하여 1주일에는 그범위가 확장 및 진행되었다. 6개월 후에는 좌심실의 50~60%정도에서 좌심실류가 형성되었고 벽두께도 1.0~1.5 mm로 되었으나 6개월 전에는 벽두께의 변화는 적었다. 심근경색 후 심근의 변화는 사람에게서 사후부검<sup>29)</sup> 및 쥐와 개<sup>30-2)</sup>를 이용한 실험에서도 심근경색후 3~5일 사이에 경색부위가 빠르게 이완기말 분절길이(end-diastolic segment length)가 증가한다는 보고가 있다. 양을 이용한 실험에서 병리학적 소견<sup>27)</sup>은 3일 후에 부분적으로 육아조직이 경색된 심근에 나타났으며 1주일 뒤에는 섬유화가 증가되고 세포수가 감소하였으며 3주후에는 경색부위 전체가 섬유화 현상을 보였다. 2개월 후에는 단지 심실벽만 점점 더 얇아졌으며 석회화는 관찰되지 않았다.

본 연구에서도 실험 당일 사망여부검한 심장조직에서는 심근경색 소견만 보였으며 2개월 및 3개월에 부검한 심장조



직 소견은 좌심실 벽의 두께가 얇아져서 좌심실류를 형성하였으나 2개월과 3개월 사이의 차이는 육안적으로 구분하기 어려웠다.

### 결 론

양에서 관상동맥을 순차적으로 결찰 하는 방법을 이용하여 신뢰성 있는 만성 심부전 모델을 확립할 수 있었으며 본 연구를 기반으로 기계순환보조장치를 적용하여 순환보조장치의 효과분석 및 심근성형술등의 치료효과 분석이 필요할 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

1. Schland RC, Sonnenblick EH, Katz AM. *Pathophysiology of heart failure*. In: *Hurst's the Heart*. 9th ed. New York: 1997;687-726.
2. Smith HJ, Nuttall A. *Experimental models of heart failure*. *Cardiovasc Res* 1985;19:181-6.
3. Weber KT, Malnin TI, Dennison BH, Fuqua JM Jr, Speaker DM, Hastings FW. *Experimental myocardial ischemia and infarction*. *Am J Cardiol* 1972;29:793-802.
4. Satava RM, McGoon DC. *A model for cardiogenic shock by coronary artery microembolization in calves*. *Surgery* 1974;76:454-60.
5. Magavorn JA, Christlieb IY, Badylak SF, Lantz GC, Kao RL. *A model of left ventricular dysfunction caused by intracoronary adriamycin*. *Ann Thorac Surg* 1992;53:861-3.
6. Wilson JR, Douglas P, Hickey WF, Lanoce V, Ferraro N, Muhammad A, Reichek N. *Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects*. *Circulation* 1987;75:857-67.
7. Burrington JD. *Response to experimental coarctation of aorta and pulmonary stenosis in fetal lamb*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75:819-26.
8. Jones SM, Kirby MS, Harding SE, et al. *Adriamycin cardiomyopathy in the rabbit: alterations in contractile proteins and myocyte function*. *Cardiovasc Res* 1990;24:834-42.
9. Shenasa H, Calderone A, Vermuelen M, et al. *Chronic doxorubicin induced cardiomyopathy in rabbits: mechanical, intracellular action potential, and beta adrenergic characteristics of the failing myocardium*. *Cardiovasc Res* 1990;24:591-604.
10. Rushmer RF, Watson N, Harding D. *Effects of acute coronary occlusion on performance of right and left ventricles in intact unanesthetized dogs*. *Am Heart J* 1963;66:522-531.
11. Moritz A, Fujimoto LK, Wollenek G, et al. *Sustained heart failure induced by repeated microsphere injections for left ventricular assist device testing*. *Trans Am Soc*

- Artif Intern Organs 1989;5:455-8.
12. Pennington DG, Swartz M, Codd JE, Merjavay JP, Kaiser GC. *Intra-aortic balloon pumping in cardiac surgical patients: a nine-year experience*. *Ann Thorac Surg* 1983;36:125-31.
13. Millner RWJ, Burrows M, Pearson I, Pepper JR. *Dynamic cardiomyoplasty in chronic left ventricular failure: a experimental model*. *Ann Thorac Surg* 1993;55:493-501.
14. Markovitz LJ, Savage EB, Ratcliffe MB, et al. *Large animal model of left ventricular aneurysm*. *Ann Thorac Surg* 1989;48:838-45.
15. Jugdutt BI, Hutchins GM, Bulkley BH, Becker LC. *Myocardial infarction in the conscious dog: three dimensional mapping of infarct, collateral flow and region at risk*. *Circulation* 1979;60:1141-50.
16. Maxwell MP, Hearse DJ, Yellon DM. *Species variation in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischemia: a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction*. *Cardiovasc Res* 1987;21:737-46.
17. Buss DD, Hyde DM, Poulos PW Jr. *Coronary artery distribution in Bonnet monkeys*. *Anat Rec* 1982;203:411-7.
18. Weisse AB, Kearney K, Narang RM, Regan TJ. *Comparison of the coronary collateral circulation in dogs and baboons after coronary occlusion*. *Am Heart J* 1976;92:193-200.
19. Bertho E, Gagnon G. *A comparative study in three dimensions of the blood supply of the normal interventricular septum in human, canine, bovine, porcine, ovine and equine heart*. *Dis Chest* 1964;46:251-62.
20. Millner RWJ, Mann JM, Pearson I, Pepper JR. *Experimental model of left ventricular failure*. *Ann Thorac Surg* 1991;52:78-83.
21. Arvan S, Badillo P. *Contractile properties of the left ventricle with aneurysm*. *Am J Cardiol* 1985;55:338-41.
22. Eaton LW, Weiss JL, Bulkley BH, Garrison JB, Weisfeldt ML. *Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction recognition by two-dimensional echocardiography*. *N Engl J Med* 1979;300:57-62.
23. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. *Cardiac Surgery*. New York: John Wiley & Sons, 1986:279-300.
24. Baalbaki HA, Clements SD Jr. *Left ventricular aneurysm: a review*. *Clin Cardiol* 1989;12:5-13.
25. Abrams DL, Edelist A, Luria MH, et al. *Ventricular aneurysm: a reappraisal based on a study of 65 consecutive autopsy cases*. *Circulation* 1963;27:164-9.
26. Heart failure symposium: *Current theory and practice*. In: 조명찬. *Animal models of heart failure*. p.3-13. 1999.
27. Markovitz LJ, Savage EB, Ratcliffe MB, et al. *Large animal model of left ventricular aneurysm*. *Ann Thorac Surg* 1989;48:838-45.
28. 나찬영, 이영탁, 박중원 등. *소침습적 관상동맥우회술*. *대흉외지* 1998;31:118-24.
29. Erlebacher JA, Richter RC, Alonso DR, Dvereux RB, Gay WA Jr. *Early infarct expansion: structural or functional*. *J*

- Am Coll Cardiol 1985;6:839-44.
30. Hutchins EM, Bulkley BH. *Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 1978;41:1127-32.
31. Schuster EH, Bulkley BH. *Expansion of transmura myocardial infarction: a pathophysiologic factor in cardiac rupture.* Circulation 1979;60:1532-8.
32. Hochman JS, Bulkley BH. *Pathogenesis of left ventricular aneurysm : an experimental study in the rat model.* Am J Cardiol 1982;50:83-8.

**=국문초록=**

**배경:** 관상동맥 결찰법에 의한 만성 심부전 모델은 실험 사망률이 비교적 높음에도 불구하고 임상적 연관성 때문에 지속적인 연구 대상이 된다. 특히 대동물에서 만성 심부전 모델 확립은 소동물에서는 검증할 수 없는 기계 또는 생물학적 순환보조시스템의 연구분석에 대단히 유용하게 사용될 수 있다. 이런 관점에서 본 연구는 양에서 homonymous artery(사람의 좌전하행지에 해당)와 diagonal branch를 순차적으로 결찰 하는 방법으로 신뢰성 있는 만성 심부전 모델을 확립하고자 하였다. **재료 및 방법:** 모두 9마리의 Corridale 양을 사용하였다. 2마리 양에서 homonymous artery 와 diagonal branch를 동시에 결찰 하였고 7마리에서는 homonymous artery 와 diagonal branch를 1시간 간격으로 결찰 하였다. 좌전 개흉술로 심장을 노출시킨 후 심첨부에서 기저부까지의 거리를 기준으로 하여 심첨부에서 40% 위치에서 homonymous artery를 결찰 하였다. diagonal branch는 homonymous artery와 동일한 위치에서 결찰 하였다. 관상동맥 결찰 전, homonymous artery 결찰 후, 그리고 diagonal branch 추가 결찰 후 각각 동맥압, 심전도, 그리고 thermodilution catheter로 중심정맥압, 폐동맥압, 폐동맥쇄기압, 심박출량을 측정하였다. 같은 시점에 초음파 검사를 통해 좌심실 이완말기 크기, 좌심실 수축말기 크기, 좌심실 구혈률, 좌심실 벽두께, 좌심실 구획단축률과 좌심실 벽운동을 분석하였다. 실험 동물은 2개월 또는 3개월 사육한 뒤 같은 분석 과정을 거친 후 희생시켰다. 실험양의 심장은 적출하여 병리조직학적 검사를 하였다. **결과:** Homonymous artery 와 diagonal branch를 동시에 결찰 한 2마리는 결찰 직후 모두 사망하였다. 반면 homonymous artery 와 diagonal branch를 순차적으로 결찰 한 7마리는 모두 생존하였는데 이중 5마리는 2개월 그리고 2마리는 3개월 사육후 심장을 적출하였다. 결찰 2~3개월 후 양에서 중심정맥압, 폐동맥압, 폐동맥쇄기압, 좌심실 이완말기 및 수축말기 크기의 유의한 증가가 관찰되었다( $p<0.05$ ). 반면 homonymous artery 결찰 직후에는 동맥압의 유의한 감소( $p<0.05$ )가 diagonal branch의 추가 결찰 후에는 동맥압, 심박출량의 감소 및 폐동맥쇄기압의 유의한 증가가 관찰되었다( $p<0.05$ ). 좌심실 벽운동은 결찰 직후부터 다양한 정도의 anteroseptal akinesia 또는 dyskinesia가 관찰되었다. 적출 심장의 병리 분석 결과 주위와 잘 구별되는 섬유화 경색 부위가 관찰되었다. **결론:** 양에서 homonymous artery 와 diagonal branch를 순차적으로 결찰하는 방법으로 신뢰성 있는 만성 심부전 모델을 확립할 수 있었다.

중심 단어: 허혈성 심부전, 동물모델