

# 공압식 심실보조기의 실험을 위한 돼지에서의 심부전 모델의 개발

박성식\* · 서필원\* · 이상훈\*\* · 강봉진\*\*\* · 문상호\* · 김삼현\*

:= Abstract =

## Establishment of the Heart Failure Model in Swine for the Experiment of the Pneumatic Ventricular Assist Device

Seongsik Park, M.D.\*, Pil Won Seo, M.D.\*, Sang Hoon Lee, Ph.D.\*\*, Bong Jin Kang, M.D.\*\*\*  
Sang Ho Moon, M.D.\*, Sam Hyun Kim, M.D.\*

**Background:** In order to develop the acute heart failure model for the animal experiment of the pneumatic ventricular assist device, we decided to use young pig whose coronary artery distribution is almost the same as humans and also very cheap in price. The purpose of this study is to develop stable, reproducible acute ischemic heart failure model in swine using coronary artery ligation method. **Material and Method:** Five young pigs whose weights are the same as adult humans are under experiment. Each pig was under endotracheal intubation and connected to a mechanical ventilator. Through left lateral thoracotomy, we exposed the heart and induced ischemic heart failure by coronary artery ligation. The ligation began at the distal part of the left anterior descending coronary artery. After 5 minutes of initial ligation we reperfused the artery and then re-ligated. Before and after each ligation-reperfusion procedure we assessed the left ventricular end-diastolic pressure, arterial pressure, and cardiac index. We also measured left ventricular end-diastolic dimension, end-systolic dimension, fractional shortening, ejection fraction using intraoperative epicardial echocardiography. After appropriate heart failure was established with sequential (from distal part of LAD to proximal location) ligation-reperfusion-ligation procedure, we inserted the ventricular assist device and operated. **Result:** We established stable acute ischemic heart failure in 3 of 5 young pigs with this sequential ligation-reperfusion-ligation procedure, and could maintained 50% less ejection fraction before the procedure according to intraoperative epicardial echocardiography. We also observed no ventricular arrhythmia usually associated with simple coronary artery ligation in large animals and no cardiac arrest associated with ventricular arrhythmia or myocardial stunning. In pathologic specimen, we observed scattered ischemic myocardium in all around the ischemic field induced by coronary artery ligation. **Conclusion:** Under the concept of ischemic preconditioning, we developed safe and reproducible acute ischemic heart failure model in swine using sequential coronary artery ligation-reperfusion-ligation method.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2003;36:123-130)

**Key words:** 1. Preconditioning, myocardial  
2. Heart failure  
3. Animal models

\*단국대학병원 흉부외과

Department of Cardiothoracic Surgery, Dankook University Hospital

\*\*단국대학병원 의공학과

Department of Biomedical Engineering, Dankook University Hospital

\*\*\*단국대학병원 마취과

Department of Anesthesiology, Dankook University Hospital

†이 연구는 2000학년도 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음.

논문접수일 : 2002년 7월 8일, 심사통과일 : 2002년 12월 11일

책임저자 : 김삼현 (330-714) 충청남도 천안시 안서동 산 16-5, 단국대학병원 흉부외과

(Tel) 041-550-3982, (Fax) 041-550-3984, E-mail: samhkim@dku.edu

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

## 서 론

최근 심질환의 양상이 서구화되면서 관상동맥질환이 빠르게 증가하고, 이에 따라 향후 울혈성 심부전의 빈도도 크게 증가할 것으로 예상되는 바 현재 심장이식 이외에는 확립된 치료 방법이 없는 말기 울혈성 심부전 환자들에 대한 대체 치료 방침의 연구는 이미 선진국에서는 심질환 연구의 핵심 과제로 대두되어 있다. 뇌사자 장기 기증의 전통적 기피와 실제 필요로 하는 만큼의 장기 수요가 절대적으로 부족한 현 상태에서는 심장의 기능을 보조할 수 있는 심실 보조기의 개발 및 임상 적용이 심장 이식의 유일한 대안의 하나로 대두되고 있으며 현재 국내외 유수의 센터들에서 이에 대한 실험을 계속하고 있다<sup>1-6)</sup>. 심실 보조기는 그 작동의 신뢰성이 무엇보다 중요하므로 실제 임상 상황에서의 심부전 상태에서 얼마나 효과적으로, 오랫동안 심장의 기능을 보조할 수 있는가가 연구 개발의 목표가 된다. 이를 위해서는 우선 반복 가능하고 신뢰성 있는 심부전 모델의 확립이 절대적으로 필요하며 가능하면 성인의 몸무게에 해당하는 대동물(*large animal*)을 대상으로 일관성 있는 심부전 모델을 확립하여 심실 보조기의 신뢰성을 검증하여야 한다. 대동물에 있어서 심부전 모델은 여러 가지 방법으로 개발되어 왔다. 이는 실험모델의 형태에 따라 압력과부하 형태, 용적과부하 형태, 심근경색, 심근병증(*cardiomyopathy*) 및 기타 형태로 구분된다<sup>7)</sup>. 압력과부하형 심부전 모델에는 대동맥교약(*aortic coarctation*) 유발, 폐동맥 밴딩 등의 방법이 이용되며<sup>8)</sup> 용적과부하형 심부전 모델은 대동맥-대정맥루(*aorto-caval fistula*), 대동맥판막폐쇄부전, 심방중격결손 형성 등의 방법이 있다. 또 심근병증 형태의 심부전 모델은 *adriamycin* 등의 약물을 사용하거나<sup>9)</sup> 지속적 심박조율<sup>10)</sup>을 통하여 심근병증을 유발시키고, 심근경색형 심부전 모델은 관상동맥결찰(*coronary artery ligation*)<sup>11)</sup>, 관상동맥색전(*coronary artery embolization*) 등의<sup>12)</sup> 방법이 있다. 하지만 우리나라 실정에서 가장 경제적이고 추가 장비나 인력 부담이 없는 방법은 관상동맥 결찰이 유일한 것으로 생각된다. 또한 실험동물의 선택도 중요한데 실험도중 다루기 쉽고 저렴하며 인간의 심장 구조와 유사한 심장을 가지고 있고, 성인의 몸무게에 해당되는 동물을 선택하여야 할 것이다. 대동물(*large animal*) 중 인간의 관상동맥 구조와 유사한 분포를 보이는 동물은 양, 돼지, 원숭이 등이며 개의 경우 심장외막하 부행혈관(*subepicardial collateral vessel*)

이 풍부하여 허혈성 심질환의 모델로는 적합하지 않고, 송아지는 관상동맥 분포 양상이 사람과 다르다<sup>13,14)</sup>. 양, 돼지, 원숭이 중 원숭이는 너무 가격이 비싸며, 양은 크기가 사람과 비슷하고 비교적 저렴하며 수술 후 다루기 용이한 장점이 있다. 한편 돼지는 양에 비해 가격이 1/3에 불과하고 수술 후 다루기는 다소 어려우나 아직 돼지에서 관상동맥 결찰에 의한 급성 심부전 모델의 확립은 많이 언급되어 있지 않은 상황이다. 따라서 본 연구에서는 사람의 몸무게에 해당되는 돼지를 대상으로 관상동맥 결찰술을 통한 급성심부전 모델을 확립하고자 한다.

## 대상 및 방법

몸무게 50 kg 정도의 돼지를 수술 이틀 전 실험실 옆의 사육실에 격리하고 실험실 환경에 적응시켰다. 실험 전날 금식시킨 후 실험 당일 아침에 *ketamine* 50 mg을 근육하여 마취 유도를 하고 귀에 위치한 정맥에 우선 정맥 *line*을 확보한 뒤 기관내 삽관을 하여 전신마취 후 마취기에 연결하였다. 호흡수는 분당 15~20회 정도로 동맥혈 가스 검사를 보면서 조절하였고 일회 호흡량은 500 cc 정도로 유지하였다. 마취 유지는 *enflurane*으로 하였으며 위장관의 감압을 위하여 *Levin tube*를 삽입하였고 마취 직후 예방적 항생제로 *cephazolin* 1.0 g을 정맥주사하였다. 돼지의 귀에 위치한 동맥에 동맥라인을 삽입하여 지속적으로 동맥압을 측정하였고 심전도(EKG)는 전극을 직접 실험동물의 피하에 삽입한 뒤 모니터에 연결하여 지속적으로 감시하였고 필요 시 측정지에 기록하였다. 4번째 늑간을 통하여 좌측 개흉술(*posterolateral thoracotomy*)을 시행하고 5번째 늑골은 심첨부까지의 충분한 노출 및 시야 확보를 위하여 제거하였다. 그 후 심낭(*pericardium*)을 충분히 절개하여 관상동맥의 좌전하행지(*left anterior descending artery: LAD*)의 전장을 노출시키고 이를 박리하여 결찰할 준비를 한 후 심장을 들어 올려 좌심실에 썸지뜨기(*purse string suture*)를 하고 이곳을 통하여 좌심실에 직접 도관을 거치해서 좌심실 확장기 말기 압력(*left ventricular end diastolic pressure: LVEDP*)을 지속적으로 모니터하였다. *Swan-Ganz catheter*는 첫 세 번의 실험에서는 개흉 후 우심방이(*right atrial auricle: RAA*)를 통하여 직접 폐동맥까지 거치시켰으며 나머지 두 번의 실험에서는 경피적 방법으로 거치하려 하였으나 모두 실패하였다. 관상동맥을 결찰하기 전에

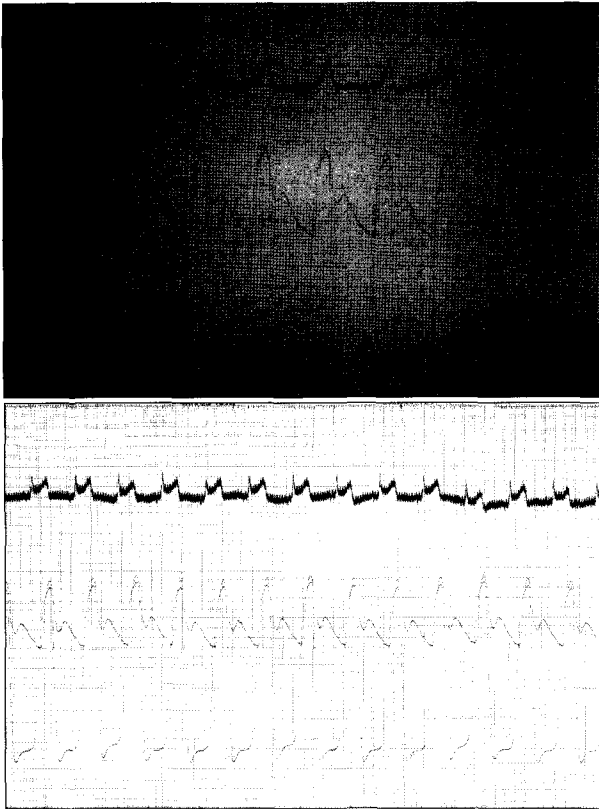


Fig. 1. EKG, systemic arterial pressure, and left ventricular pressure before and after coronary artery ligation. EKG showing ST elevation after coronary artery ligation.

생리식염수를 채운 수술용 장갑을 실험동물의 우심실 표면에 밀착시키고 젤리를 문힌 echo probe를 역시 수술용 장갑에 싸서, 이미 생리식염수를 채워 우심실 표면에 밀착시킨 수술용 장갑 위에 대고 심외막 심에코도(epicardial cardiac echocardiography)를 시행하여 심기능 분석을 시행하였다. 심기능 분석은 관상동맥 결찰 전, 후, 재관류 후, 다시 결찰 후에 모두 시행하였는데 좌심실 확장기내경(left ventricular end-diastolic dimension: LVEDD), 좌심실 수축기내경(left ventricular end-systolic dimension: LVESD), 분획단축(fractional shortening: FS), 심구혈률(ejection fraction: EF)을 측정하였다. 관상동맥 결찰 전 좌심실 압력 파형, 동맥압력 파형, 심박출 계수, 그리고 심외막 심에코도를 통한 심기능(LVEDD, LVESD, FS, EF)에 대한 측정 및 기록을 마치고 이미 박리된 좌전하행지를 3-0 Prolene을 사용하여 중간 1/2부터 결찰해 보았다. 이때 너무 급격한 심근 허혈로 인하여 심각한 부정맥(심실세동이나 심실조동)이 초래되거나 심외막

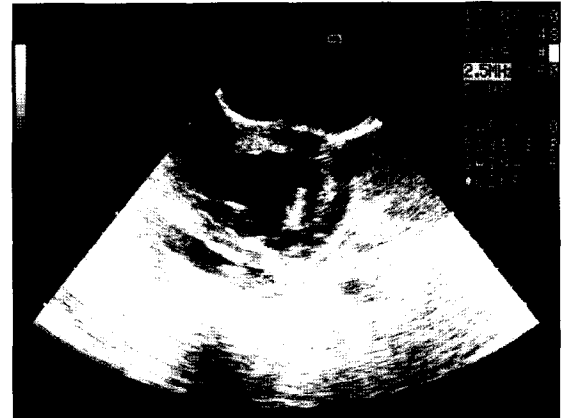


Fig. 2. Epicardial echocardiography, before coronary artery ligation.

심에코도상 구혈률이 결찰 전의 50% 이하로 떨어지면 바로 결찰을 풀고 재관류시켰다. 재관류를 통하여 어느 정도 심실의 기능이 회복되었다고 생각되면(대략 10분 정도의 재관류 후) 심외막 심에코도를 다시 시행하여 각종 심기능 수치를 확인하고 그 자리에서 재결찰하였다. 재결찰 후 심외막 심에코도를 다시 시행하여 구혈률이 관상동맥 결찰 전의 50% 정도가 되면 그 자리에서 최종 결찰을 시행하고, 심부전의 정도가 부족하다고 생각되면 좀더 좌전하행지의 근위부로 이동하여 결찰, 재관류, 결찰의 과정을 반복함으로써 안정적인면서도 최대한의 심근 허혈을 유발시켰다. 이후 최종적으로 심외막 심에코도를 통하여 각종 심기능 검사치를 측정된 뒤 이를 기록하고 이때 심전도, 동맥파형, 좌심실 압력 파형, 심박출 계수 등을 측정하여 기록하였다. 이후 30분간 각종 모니터링을 계속하여 안정적인 심부전 상태가 유지되는지 확인 후 좌심실 보조기를 삽입하여 구동시키고 출혈이 없는 것을 확인한 뒤 수술부위를 봉합하고 실험을 종료하였다.

## 결 과

총 5마리의 체중  $52 \pm 4.3$  kg인 돼지를 사용하여 실험하였다. 심전도는 돼지의 피부에 직접 부착하여 고른 파형을 얻을 수 있었고 동맥압 파형과 좌심실 압력 파형은 심전도와 함께 polygraph에 동시에 모니터하였다(Fig. 1). 심외막 심에코도(epicardial echocardiography)의 화면은 우수하였고(Fig. 2) 이를 통해 LAD 결찰 전, 후의 심

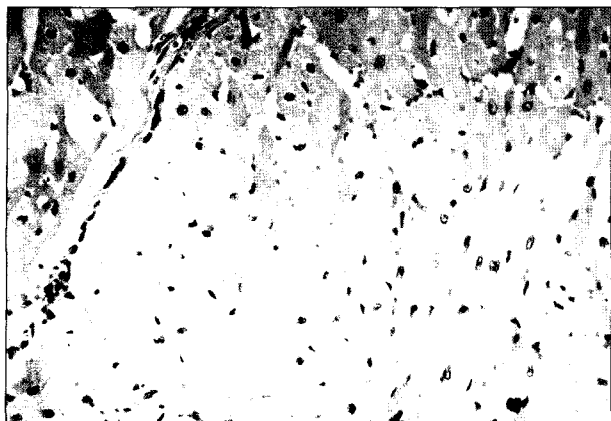


Fig. 3. Scattered ischemic myocardium showing eosinophilic cytoplasmic condensation and loss of nuclei (H&E stain, x200).

기능수치들(LVEDD, LVESD, FS, EF)을 쉽게 얻을 수 있었다. 첫 번째 실험 시 LAD의 중간부위를 결찰하였는데 바로 심실세동이 오면서 심 정지가 발생하였고 이는 심장마사지에도 불구하고 회복되지 않았다. 따라서 두 번째 실험부터는 LAD의 원위부 1/3 부위부터 결찰한 뒤 심에코도상 심구출률이 너무 심하게(결찰 전의 50% 미만) 저하되거나 수축기 혈압이 60 mmHg 이하로 떨어지면 결찰을 풀고 심분 정도 재관류시킨 후 다시 심외막 심에코도를 시행하여 심구출률이 상승한 것을 확인한 뒤 다시 그 부위를 결찰하고, 그 결과 결찰 전 심구출률의 1/2 이상의 결과를 보이면(즉 심부전의 정도가 부족하면) 다시 좀더 근위부로 이동하여 LAD의 중간을 결찰, 재관류, 결찰을 하는 방법으로 최대한 안정적이면서 동시에 충분한 부위의 심근경색을 유발하려고 노력하였다. 두 번째 실험에서 이와 같은 방법으로 LAD의 원위부 1/3 부위부터 시작하여 중간부분까지 결찰, 재관류, 결찰의 방법을 통해 LAD 결찰 전 심외막 심에코도를 통하여 측정된 기초심구출률이 63%이던 상태에서 최종 심구출률이 26%인 상태로 안정적인 심부전 상황을 만들 수 있었으며 두 번째 실험에서의 LAD 결찰 전, 후의 LVEDP, 심박출 지수(cardiac index)는 각각 9 mmHg, 15 mmHg, 2.44 l/min/m<sup>2</sup>, 2.01 l/min/m<sup>2</sup>을 기록하였고 수축기 혈압은 110 mmHg에서 70 mmHg로 변화하였다. 실험 종료 후 심장을 적출하여 병리조직검사를 시행한 결과 좌심실, 우심실 공히 심첨부에서 중간부위까지에 걸쳐 허혈성 손상을 받은 심근세포들이 광범위하게 분포하고 있었다(Fig. 3). 세 번째 실험은 좌심실에 LVEDP line을 삽입한 직후 심실세동이 발생하여 전기충격 요법 및 심

Table 1. Hemodynamic and echocardiographic variables (Exp. No. 2)

|                             | Preinfarction | Initial ligation | Reperfusion and ligation | Final ligation |
|-----------------------------|---------------|------------------|--------------------------|----------------|
| SAP (mmHg)                  | 110/80        | 60/40            | 80/65                    | 70/55          |
| C.I (l/min/m <sup>2</sup> ) | 2.44          | 1.96             | 2.12                     | 2.01           |
| LVEDP (mmHg)                | 9             | 10               | 12                       | 15             |
| LVEDD (mm)                  | 47.8          | 39.7             | 42.0                     | 45.4           |
| LVESD (mm)                  | 31.6          | 36.2             | 33.8                     | 40.0           |
| FS (%)                      | 34            | 9                | 20                       | 12             |
| EF (%)                      | 63            | 20               | 41                       | 26             |

SAP, systemic arterial pressure; C.I., cardiac index; LVEDD, left ventricular end-diastolic dimension; LVESD, left ventricular end-systolic dimension; FS, fractional shortening; EF, ejection fraction

장마사지를 시행하였으나 결국 심정지로 인하여 심부전 모델을 만드는 데 실패하였고, 네 번째 실험에서는 두 번째 실험과 동일한 과정을 반복한 결과 LAD의 원위부 1/3에 대하여 결찰, 재관류, 결찰을 시킨 결과 심외막 심에코도상 심구출률이 결찰 전 51%에서 결찰 후 25%로 저하되고 LVEDP가 결찰 전 14 mmHg에서 결찰 후 20 mmHg로 상승하여 충분한 심부전이 유발되었다고 판단되어 좀더 근위부로의 결찰은 시도하지 않았다. 다섯 번째 실험에서는 LAD 결찰 전 기초 심구출률이 56%, LVEDP가 14 mmHg였었는데 역시 두 번째 실험에서와 마찬가지로 방법으로 LAD의 원위부 1/3부터 시작하여 근위부까지 결찰, 재관류, 결찰을 계속하였으나 LAD의 중간부위까지 결찰을 완료하였음에도 심외막 심에코도상 심구출률에 별 변화가 없다가 LAD의 시작부위까지 결찰을 진행시켰을 때야 비로소 심구출률 30%, LVEDP 16 mmHg 정도의 심부전 상태를 만들 수 있었다. 다섯 번째 실험동물은 개흉 뒤 심낭절제 시 심한 심낭염 소견을 보이며 심낭과 심외막이 유착된 소견을 보였는데, 이는 아마도 염증반응으로 인해 이미 생성된 심근내의 신생혈관이 풍부한 부행혈류(collateral flow)를 형성하여 LAD의 결찰에도 불구하고 심근허혈을 방해한 것으로 생각된다. 심실보조기 삽입 후 가장 오래 생존한 돼지는 5시간이었으며 심부전 유발 전 수술대 위에서 사망한 2마리를 제외하고 나머지 3마리의 사망원인은 사고사가 2건, 수술 후 호흡부전이 한 건이었다. 급성심부전 유발에 성공한 두 번째, 네 번째, 다섯 번째 실험의 각 단계 별 혈류역학적 검사결과 및 심외막 심에코도상 각종 수치의 변화는 Table 1~3에 정리하였다.

**Table 2.** Hemodynamic and echocardiographic variables (Exp. No. 4)

|              | Preinfarction | Initial ligation | Reperfusion and ligation |
|--------------|---------------|------------------|--------------------------|
| SAP (mmHg)   | 120/90        | 65/45            | 80/60                    |
| LVEDP (mmHg) | 14            | 17               | 20                       |
| LVEDD (mm)   | 45.5          | 39.1             | 42.7                     |
| LVESD (mm)   | 35.9          | 36.3             | 38.8                     |
| FS (%)       | 28            | 10               | 11                       |
| EF (%)       | 51            | 20               | 25                       |

SAP, systemic arterial pressure; LVEDD, left ventricular end-diastolic dimension; LVESD, left ventricular end-systolic dimension; FS, fractional shortening; EF, ejection fraction

## 고 찰

심부전 모델은 급성 심부전 모델과 만성 심부전 모델로 나눌 수 있는데, 본 연구에서 목적하는 바가 공압식 심실보조기의 실험을 위한 심부전 모델의 개발이기 때문에 공압식 심실보조기의 특성상 주로 임상상황에서 사용되는 심장수술 후 심인성쇼크(postcardiotomy cardiogenic shock) 상황에 근접한 심부전 모델을 만들기 위하여 만성 심부전 모델보다는 급성 심부전 모델을 개발하려고 하였다. 또한 본 연구에서는 실제 임상상황과 흡사한 급성 심부전 모델을 동물에서 확립하기 위하여 심근경색 모델 중 가장 용이하고 사육 및 추가 수술이 필요없는 관상동맥 결찰술을 선택하였다. 심부전을 유발하는데 있어서 관상동맥 결찰술은 그 이론적 당위성에도 불구하고 사람과 유사한 관상동맥 해부학적 구조를 가진 동물에서는 실제적으로 실험을 시행할 때 관상동맥 결찰 직후 심실성 부정맥을 유발시켜 회복 불가능한 심정지를 초래하는 경우가 많기 때문에<sup>15,16)</sup> 실험 시 항부정맥 약제를 사용하는 등 매우 세심한 주의가 필요하다. 하지만 사람과 유사한 관상동맥 분포를 지닌 것으로 알려진 양을 대상으로 한 관상동맥 결찰 실험에서 본 연구팀은 여러 차례 문헌보고와 유사한 방법으로 실험을 실시했음에도 불구하고 잦은 심실성 부정맥 및 심정지로 인하여 안정적인 심부전 모델을 확립하는 데 실패하였으며 이는 국내의 다른 연구팀도 같은 경험을 보고한 바 있다<sup>17)</sup>. 게다가 양은 그 구입 단가가 돼지에 비해 월등히 높아 우리나라 실정에서 양을 이용한 관상동맥 결찰술을 통한 심부전 모델을 확립하는 데는 많은 어려

**Table 3.** Hemodynamic and echocardiographic variables (Exp. No. 5)

|              | Preinfarction | Final ligation |
|--------------|---------------|----------------|
| SAP (mmHg)   | 95/65         | 75/50          |
| LVEDP (mmHg) | 14            | 16             |
| LVEDD (mm)   | 49.5          | 47.5           |
| LVESD (mm)   | 37.6          | 42.2           |
| FS (%)       | 31            | 14             |
| EF (%)       | 56            | 30             |

SAP, systemic arterial pressure; LVEDD, left ventricular end-diastolic dimension; LVESD, left ventricular end-systolic dimension; FS, fractional shortening; EF, ejection fraction

움이 있었다. 따라서 본 연구팀은 양에 비하여 구입 단가가 1/3에 지나지 않고 포유류 중 사람의 관상동맥 분포와 가장 유사한 관상동맥 분포를 보이는 돼지를 이용하여 관상동맥 결찰을 통한 심부전 모델을 확립하고자 하였다.

돼지는 관상동맥 분포의 인간과의 유사성으로 인하여 많은 관상동맥 결찰 실험에 이용되어왔다<sup>18-20)</sup>. 실제로 65마리의 돼지를 이용하여 관상동맥의 분포를 조사한 Weaver 등의 연구<sup>21)</sup>에 의하면 돼지 심장의 관상동맥 분포는 우측우세성(right dominance)이 78%, 좌측우세성(left dominance)이 5%, 균형분포(balanced supply)가 17%를 보여 원숭이보다도 더 인간과 유사하였으며 좌심실 근육의 49%가 좌전하행지로부터 혈류를 공급받고 나머지 51%는 각각 우관상동맥과 좌회선지(left circumflex artery)에서 동일한 비율로 혈류를 공급받는 바 혈류 분포도 인간과 유사하다. 더구나 돼지심장의 심실중격은 좌전하행지로부터 58%의 혈류를 공급받고 우관상동맥의 후하행지(posterior descending artery)로부터 42%의 혈류를 공급받아 다른 어떤 종류의 포유류보다 인간에 가까운 좌전하행지 혈류분포를 보여주고 있다. 게다가 돼지의 전방유두근(anterior papillary muscle)은 좌측 관상동맥의 분지에서 혈액을 공급받고, 후방유두근(posterior papillary muscle)은 관상동맥 우세성에 의거하여 우측 관상동맥의 분지에서 혈액을 공급받아 이도 역시 사람과 매우 유사하다. 또한 개와 같은 포유류와 달리 심외막하부행지(epicardial collateral)가 거의 없어서 관상동맥 결찰 시 인간에서와 마찬가지로 심각한 심근경색을 유발할 수 있다. 따라서 이론적으로 보면 돼지의 좌전하행지를 원위부에서 4/5 정도 되는 길이에서 결찰하면 좌심실

근육의 40% 정도를 심근경색에 빠뜨릴 수 있다. 이는 생존 가능한 심근경색의 마지노선으로 알려져 있으며 이를 효과적이고 반복적으로 유지할 수 있다면 훌륭한 심부전모델을 만들 수 있을 것이다. 이러한 이론적 배경을 근거로 하여 첫 번째 실험에서 전술한 바와 같이 돼지의 심장을 노출시켜 좌전하행지를 결찰하였을 때 전체 좌전하행지 길이의 중간 부분에서 실험적으로 결찰하였음에도 불구하고 심각한 심실성 부정맥 및 심정지가 유발되어 심장마사지에도 불구하고 실험동물을 살리지 못하였다. 좌전하행지 길이의 1/2되는 부위에서 이를 결찰하면 이론적으로는 대략 25% 정도의 좌심실이 심근허혈 상태에 빠지게 된다. 이 정도의 심근허혈도 견디지 못한다면 향후 안정적이고 재생 가능한 심부전 모델을 만드는 데 많은 어려움이 있을 것이다. 또한 25% 정도의 심근허혈을 견디지 못해서 심정지가 온 것이라기 보다는 갑자기 심근허혈에 빠진 부위의 심근에서 유발된 심실성 부정맥(심실조동, 심실세동)으로 인해서 심정지가 초래되었다고 보는 것이 옳을 것이다. 따라서 본 연구팀은 보다 안정적인 심근허혈을 유발하기 위하여 이미 알려져 있는 개념인 허혈성 전처치(ischemic preconditioning)를 이 실험에 도입하기로 하였다.

허혈성 전처치란 1986년 Murry 등<sup>22)</sup>이 발표한 개념으로 5분간의 관상동맥 결찰과 재관류를 반복한 개의 실험에서 단순히 결찰만 시행한 개에 비해 최종결찰 후 심근경색 범위가 25%나 줄어들었다는 관찰에서 시작되었다. 이 실험에서 연구자들은 허혈성 전처치를 시행한 뒤 심근경색이 유발된 심근세포에서 ATP 소모가 유의하게 적다는 사실을 발견하였고, 짧은 기간의 관상동맥 결찰 후 재관류시키는 것이 심근허혈상태에서 생기는 여러 가지 독성 물질들을 심근으로부터 배출시키는 데 도움을 준다고 생각하였다. 따라서 이들은 일시적인 심근허혈에 뒤이은 재관류가 허혈상태에서의 ATP 감소 둔화와 독성물질의 원활한 배출로 인하여 심근보호 효과를 가진다고 생각하였고 이후 여러 가지 연구를 통하여 관상동맥 결찰만이 아닌 다양한 약물<sup>23)</sup>, 열<sup>24)</sup>, 운동<sup>25)</sup>, 전자기장<sup>26)</sup> 등에 의하여도 전처치(preconditioning)가 유발될 수 있으며 그 기전도 단순한 ATP 소모 감소나 독성물질의 배출 증가 때문이 아니라 세포 자체 내에 존재하는 스트레스에 대한 다채로운 저항 기전이 이를 유발한다는 것을 알게 되었다. 지금까지 여러 연구에서 밝혀진 전처치(preconditioning)의 기전은 전처치를 유발하는 물질(triggers)이 세포막에서 G-protein과 연관된 수용

체를 자극하여 세포 내에 전달자(intracellular mediator) 역할을 하는 효소를 만들고, 이 효소에 의하여 세포막과 미토콘드리아 막에 위치하는 ATP-sensitive potassium channel (KATP-channel)이 활성화되어 포타슘의 배출을 돕고 칼슘의 세포 내 축적을 방지하며 세포 내 에너지 원인 ATP를 보존하고 유해산소의 생성을 감소시킨다고 알려져 있다. 전처치에 대한 연구 중 허혈성 전처치가 허혈상태에서의 심근기절(myocardial stunning) 및 부정맥의 빈도를 줄여줄 수 있다는 Kloner 등의 보고는<sup>27)</sup> 본 연구팀으로 하여금 이를 관상동맥 결찰을 이용한 심부전모델에 도입하도록 하였으며, 결과적으로 적은 부위의 심근허혈 및 이에 뒤이은 재관류를 통하여 부정맥 및 심근기절 등에 의한 심정지를 예방하고 나아가서는 순차적인 관상동맥 결찰 및 재관류, 이에 뒤이은 결찰이라는 방법을 통하여 보다 많은 부위의 심근허혈을 안정적으로 유발시킬 수 있게 되었다.

## 결론

본 연구를 통하여 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 돼지 등 대동물에서 단순관상동맥 결찰을 통한 급성 허혈성 심부전의 유발은 잦은 부정맥 및 심정지로 인하여 안정적이고 재생 가능하게 이루어지기 어렵다.
2. 허혈성 전처치의 개념을 관상동맥 결찰을 통한 급성 심부전 모델에 적용하여 좌전하행지의 원위부에서부터 근위부까지 순차적으로 결찰, 재관류, 결찰을 시도한 결과 안정적이고 재생 가능한 심부전 모델을 얻을 수 있었다.

## 참고 문헌

1. 원태희, 민병구, 김원곤. 양에서 좌측 개흉술 하에 완전인공 심장의 체내이식형 양심실 보조장치로 사용에 관한 연구. 대흉외지 2001;34:296-304.
2. 박성식, 김삼현, 서필원 등. 공압식 심실보조기의 동물실험. 대흉외지 1999;32:1065-77.
3. McBride LR, Naunheim KS, Fiore AC, Moroney DA, Swartz MT. Clinical experience with 111 Thoratec ventricular assist devices. Ann Thorac Surg 1999;67:1233-8.
4. Frazier OH, Myers TJ, Radovancevic B. The heartmate left ventricular assist system. Overview and 12-year experience. Tex Heart J 1998;25:265-71.
5. Dohmen PM, Laube H, de Jonge K, Baumann G, Konertz W. Mechanical circulatory support for one thousand days or more with the Novacor N100 left ventricular assist

- device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1029-30.
6. Honda N, Inamoto T, Nogawa M, Takatani S. *Ultracompact completely implantable permanent use electromechanical ventricular assist device and total artificial heart*. *Artif Organs* 1998;23:253-61.
  7. Smith HJ, Nuttall A. *Experimental models of heart failure*. *Cardiovasc Res* 1985;19:181-6.
  8. Burrington JD. *Response to experimental coarctation of aorta and pulmonary stenosis in fetal lamb*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75:819-26.
  9. 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.
  10. Wilson JR, Douglas P, Hickey WF, et al. *Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects*. *Circulation* 1987;75:857-67.
  11. 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;66:522-31.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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.
  15. 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.
  16. Millner RWJ, Mann JM, Pearson I, Pepper JR. *Experimental model of left ventricular failure*. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:78-83.
  17. 나찬영, 홍장수, 박정준, 김원관, 강문철, 서정욱. 양에서 관상동맥 결찰에 의한 심부전 모델의 확립. *대흉외지* 2002;5: 1-10.
  18. Lumb G, Singletary HP, Hardy LB. *Collateral circulation following experimental gradual narrowing of the coronary arteries*. *Angiology* 1962;13:463-5.
  19. Lumb G, Hardy LB. *Collateral circulation and survival related to gradual occlusion of the right coronary artery in the pig*. *Circulation* 1963;27:717-21.
  20. Geary GG, Smith GT, McNamara JJ. *Defining the anatomic perfusion bed of an occluded coronary artery, and the region at risk to infarction. A comparative study in the baboon, pig, and dog*. *Am J Cardiol* 1981;47:1240-7.
  21. Weaver ME, Pantely GA, Bustow JD, Ladley HD. *A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man*. *Cardiovasc Res* 1986;20:907-17.
  22. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium*. *Circulation* 1986;74:1124-36.
  23. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AWH, Olsson RA, Downey JM. *Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart*. *Circulation* 1991;84:350-6.
  24. Marber MS, Latchman DS, Walker JS, Yellon DM. *Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction*. *Circulation* 1003;88:1264-72.
  25. Taylor RP, Harris MB, Starnes JW. *Acute exercise can improve cardioprotection without increasing heat shock protein content*. *Am J Physiol* 1999;276:H1098-H1102.
  26. DiCarlo AL, Farrell JM, Litovitz TA. *Myocardial protection conferred by electromagnetic fields*. *Circulation* 1999;99: 813-6.
  27. Przyklenk K, Kloner RA. *Preconditioning: a balanced perspective*. *Br Heart J* 1995;74:575-7.

**=국문 초록=**

**배경:** 공압식 심실보조기의 실험을 위한 심부전 모델을 개발하는 데 있어서 사람의 심장구조와 유사하고 저렴하며 일관되게 반복적으로 급성심부전을 유발할 수 있는 방법을 찾기 위해 본 연구진은 사람의 심장구조와 가장 유사하며 저렴한 돼지를 사용하여 관상동맥의 좌전하행지를 결찰하는 방법으로 급성심부전을 유발시키고자 하였다. **대상 및 방법:** 성인의 몸무게에 해당하는 5마리의 돼지를 사용하여 전신마취 후 좌측개흉술을 통하여 심장을 노출시키고 관상동맥의 좌전하행지의 원위부에서 시작하여 근위부로 올라오면서 결찰, 재관류, 결찰의 방법으로 심부전을 유발시켰다. 각 과정의 전, 후에 좌심실확장기말기압력, 동맥압, 심박출계수를 측정하였고, 심외막 심에코도를 통하여 좌심실확장기내경, 좌심실수축기내경, 분획단축, 심구혈률을 측정하였다. 이와 같은 과정을 좌전하행지의 원위부부터 근위부까지 충분한 심부전이 달성될 때까지 반복하였으며 목표달성 후 심실보조기를 장착하여 구동시켰다. **결과:** 5마리 중 3마리에서 안정적인 심부전을 달성할 수 있었으며 3마리 모두에서 심외막 심에코도상 심구혈률을 기준으로 관상동맥 결찰 전에 비하여 50% 정도의 심기능 저하를 유지할 수 있었다. 또한 결찰, 재관류, 결찰의 방법을 통하여 심근에 대해 허혈성 전처치를 시행한 후 완전 결찰을 시행하였을 때 대동물의 관상동맥 결찰 시 흔히 발생하는 심실성 부정맥이나 심근기절에 의한 심정지도 관찰되지 않았으며 병리조직학적 소견상 심근허혈을 유발시킨 좌, 우심실의 심첨부에서 중간부위까지 광범위한 허혈성 손상을 입은 심근세포들을 확인할 수 있었다. **결론:** 허혈성 전처치의 개념을 관상동맥 결찰을 통한 심부전 모델에 적용하여 좌전하행지의 원위부에서부터 근위부까지 순차적으로 결찰, 재관류, 결찰을 시도한 결과 안정적이고 반복 가능한 급성 심부전 모델을 얻을 수 있었다.

- 중심 단어 :** 1. 허혈성 전처치  
2. 심부전  
3. 동물모델