

심정지액을 이용한 개심술에 있어서 심근 ATP에 대한 실험적 연구

조 성 래 · 이 성 광

- Abstract -

Experimental Study of Myocardial ATP Content in Open Heart Surgery with cardioplegic Solution

Cho Sung Rai M.D. Lee Sung Kwang M.D.

Dept. of Thoracic Surgery, College of Medicine Busan National University

This study was attempted to evaluate the effectiveness of cold cardioplegic solution (group B) compared with that of intermittent aortic cross clamping (group A).

1. In group A, two dogs recovered spontaneous heart beat without using defibrillator and one case was used defibrillator once. In group B, four dogs recovered the spontaneous heart beat even without defibrillator and in one animal the defibrillator was used three times.
2. There was no significant difference in serum electrolyte (Na^+ , Ca^{++} , Cl^-) between group, but K^+ level was decreased in both group.
3. The group A showed more increasing in serum LDH activity than group B.
4. The postoperative myocardial ATP level was $2.35 \pm 0.10 \mu\text{M/Gm.}$ of wet weight in control group, $1.46 \pm 0.16 \mu\text{M/Gm.}$ of wet weight in group A (60.2% of control group), and $1.80 \pm 0.14 \mu\text{M/Gm.}$ of wet weight in group B (76.8% of control group).

It was seemed to suggest that cold cardioplegic solution might be more effective than intermittent aortic cross clamping method.

I. 서 론

인공심폐기를 이용한 개심술이 Gibbon(1954)¹⁾에 의하여 처음으로 성공한 이래 심장외과 분야에 획기적인 공헌을 하였음은 주지하는 바이다.

심장이 정지되어 있는 상태에서도 심근세포가 조직학적으로도 정상상을 유지하고, 기능적으로도 에너지가 풍부한 phosphats bond의 상실을 최대한 적게 할 수 있어야 하며, 또 심근세포의 세포막 안정성이 보존되어 수술 후에도 심근의 oxidative metabolism에 의하여 심박동 기능이 조속히 회복될 수 있도록 심근보호가 이루어져야 한다는 점에 많은 관심을 갖고 있다.

이러한 심근보호를 위한 가역성 심정지법은 Melrose(1955)²⁾ 등이 potassium citrate를 포함한 심정지액을 개발하였고, Lam(1957)³⁾ 등은 potassium Chloride에 의한 부산대학교 의과대학 흉부외과학

* 1979년 10월 제11차 대한흉부외과학회석상에서 발표했음.

심정지액을 보고한 바 있다. 또 Roe(1977)⁴⁾, Tyers(1975)⁵⁾ 등은 심정지액을 사용하면서 증등도 저온법을 겸용하면 그 효과가 크다고 보고한 이래 이 방법이 심상외과 분야에서 널리 이용되고 있는 실정이다.

가역성 심정지액이 심근보호에 효과가 있다는 것을 증명하기 위하여 Creatine-phosphokinase의 MB-isozyme을 측정하거나, 심근의 electromechanical activity를 측정하고 있으며, 심근의 adenosine triphosphate 함유량을 측정하는 것 역시 심근보호의 지표가 된다고 한다.⁶⁾

저자는 동물실험을 통하여 개심술을 시행하는데 있어 저온상태에서 potassium Chloride를 함유한 심정지액을 사용한 동물군과 간헐적 대동맥 차단에 의한 동물군의 심근보호에 대한 지표로서 심근 Adenosine triphosphate를 측정하고 몇가지 기능회복을 비교 검토하였다.

II. 실험 방법

체중 15 kg 내외의 잡견 15마리를 사용하여 thio-

pentothal sodium 총량 20 ~ 35 mg/kg를 정맥내 주입으로 전신마취를 실시하고 Ambu bag으로 인공호흡시켰다. 본 실험에 사용한 심폐기는 UHB-31-LM 4 head rotatory pump이며 저온법을 위해서 Junken UH-CHW-II heat exchanger를 사용했고 산화기는 Temptrol Q110 기포형을 사용했으며 Fr 12 ~ 14 동맥 Cannula를 대동맥 기시부에, Fr 22 ~ 26 공정맥 Cannula를 우심방을 통하여 상, 하 공정맥에 삽입하였다. 그리고 좌심실 침부에 연결관을 삽입하고, 혈압과 중심정맥압을 측정하기 위해 polyethylene 관을 대퇴동정맥에 각각 삽입하였고, 2개의 원격온도제로 항문온도와 심장표면온도를 측정하였다. 체외순환을 실시하는 총충진액량은 1,600 ml이며 관류량은 60 ~ 90 ml/kg/min로 하였고 산소투입량은 관류량과 3:1의 비율로 하였다.

본 실험에서 사용한 충진액은 표 1과 같이 Hartman 씨액을 기초로 potassium Chloride 1.1 mEq/kg, bicarbonate 1 mEq/kg와 전혈 500 ml 당 14.3 mEq를 첨가하였으며 3% Calcium chloride를 전혈 500 ml 당 1.25 gm, mannitol 1 gm/kg, EACA 125mg/kg로써 pH를 7.7 ~ 7.9로 하고 혈청치 34%인 ACD액혈액을 혼합하여 혈청치를 25%로 낮추고 heparin은 300 u/kg와 전혈 병당 3,000 u를 첨가하여 혈액응고를 방지하였다.

본 실험에 사용한 심정지액의 구성성분은 표 2와 같으며 생리적 식염수를 기초로 하고 potassium Chloride 25 mEq/L, 포도당 2 gm/L, sodium bicarbonate 11 mEq/L로 pH를 7.7 ~ 8.0으로 조정하였고 혈액삼투압은 347 mOsm이었다.

잡견 15마리를 세군으로 나누어 5마리는 심근 adenosine triphosphate 함유량에 대한 대조군으로 사용

Table 1. Total priming solution.

Total priming volume	1,600 cc
Composition	
1. Priming solution	
potassium chloride	1.1 mEq/kg
sodium bicarbonate	1 mEq/kg
	14.3 mEq/500ml of W/B
3% Calcium chloride	1.25 gm/500ml of W/B
Mannitol	1 gm/kg
Heparin	300 u/kg
	and 3,000 u/500ml of W/B
Hartmann's solution	
2. Blood priming	
ACD blood (Hematocrit 34%)	

Table 2. Potassium cardioplegic solution.

Composition	
Potassium chloride	25 mEq/L
Dextrose	2 mEq/L
Sodium bicarbonate	11 mEq/L
Normal saline	
pH	7.7 ~ 8.0
Osmorality	347 mOsm
Temperature	4°C

하였고 나머지 10마리는 체외순환을 실시하여 그중 5마리는 A군으로 하여 총래에 사용해 오던 심정지법인 간헐적 대동맥 차단술을 시행하였고, 저온상태 즉 항문온도 30°C 내지 32°C에서 20분간 차단하여 총 40분간 대동맥 차단술을 실시하여 이때 냉각된 생리식염수를 심장표면에 점적하여 심장표면온도가 14°C 내지 18°C가 되도록 하고, 나머지 5마리는 B군으로 하여 체외순환 실시중 A군과 마찬가지로 저온상태, 즉 항문온도 30°C 내지 32°C에서 대동맥차단과 동시에 4°C로 냉각된 심정지액 10 ml/kg를 1.5 m 높이에서 약 2분동안 대동맥기시부에 주입하여 심정지를 야기하고 냉각된 생리적 식염수를 심장표면에 점적하여 심장표면온도를 14°C 내지 18°C로 낮추었다.

B군에서는 우심방을 절개하여 관상혈관을 관류한 심정지액을 흡입기로 흡입하여 체외순환혈과 섞이지 않겠끔 하였다. 이렇게 하여 A, B 양군에서 수술전, 후의 혈압변동, 심장소생상태, 혈청전해질 변동 및 혈청효소 변동 등을 비교 관찰하였고 각 군에서 수술후 좌심실 심근 5 gm을 채취하여 homogenate preparation을 표 3과 같이 실시하여 Imamoto, Iwasa, Okunuki 방법 (표 4)에 의한 무기인을 측정하고 Glucose + ATP hexokinase Glucose - 6 - phosphate + ADP + Pi를 이용하여 adenosine triphosphate 함유량을 간접적으로

Table 3. Homogenate preparation.

- 1) Take left ventricular muscle 5.0 gm.
- 2) Add 0.5 N perchloric acid (cold) 10 ml
- 3) Homogenate.
- 4) Store at refrigerator for 2 hours (no cap)
- 5) Centrifuge at 3,000 r.p.m. for 5 min.
- 6) Pour supernant to another tube (A).
- 7) To precipitate add 0.5N perchloric acid 10ml and mix.
- 8) Repeat 4), 5), and 6) (C).
- 9) Repeat 7), 4), 5) and 6) (C).
- 10) Adjust to pH 7.0 with 6 N KOH.
- 11) Filter.

Table 4. ATP measurement

- 1) Prepare 3 small centrifuge tubes each homogenate.
 1. A (complete system)
 2. B (enzyme control)
 3. C (sample system)

	homoge- nate (1.0 ml)	1/5M glucose (0.1 ml)	hexoki- nase (0.3 ml)	1/5M Tris B. (0.3 ml)	1/8M MgCl ₂ (0.1 ml)
A	O	O	O	O	O
B	H ₂ O	O	O	O	O
C	O	O	H ₂ O	O	O

- 2)
 - 3) Incubation: time - 15 min.
 - 4) After incubation, add 2.0 N perchloric acid 0.2 ml.
 - 5) Centrifuge at 3,000 r.p.m for 10 min.
 - 6) Take 1.2 ml supernant solution at another tube
 - 7) Add 1.0 ml H₂SO₄ 1.2 ml and mix.
 - 8) Heat at boiling water bath for 15 min.
 - 9) Cooling at room temperature.
 - 10) Measure inorganic phosphate by Fiske Subbarow method.

측정하였다.

III. 실험 성적

1. 혈압변화

본 실험에서 혈압은 평균동맥압을 수술 전, 후에 측정하였다.

혈압변화는 A군에서 수술전 104 ± 10 mmHg에서 수술후 62 ± 3 mmHg로, B군은 수술전 103 ± 9mmHg에서 수술후 90 mmHg로 나타내었다. (그림 1)

2. 심장소생상태

A, B 각 군에서 수술후 심장소생 상태를 관찰하였던 바 A군에서는 그 예에서 자연소생되었으며, 1예에서는 1번, defibrillator 사용으로 소생되었고, 2예에서는 사회에 걸쳐 defibrillator를 사용하였으나 소생에 실패했으며, B군에서는 4예에서 자연소생되었고 나머지 1예에서는 3번 defibrillator 사용으로 소생되어 심장소생 상태는 B군에서 양호하였다.

3. 혈청 전해질의 변동

A, B 각 군에서 혈청 전해질 Sodium, Potassium, Cal-

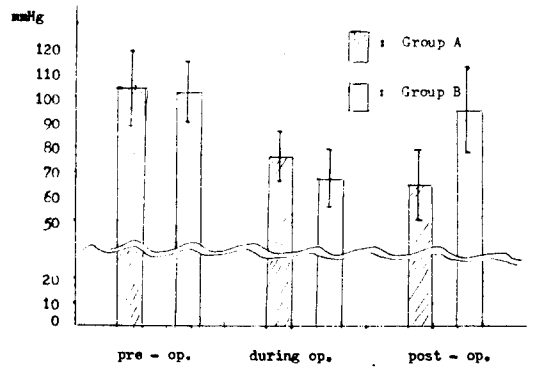


Fig. 1. Change of Mean blood pressure.

cium, Chloride를 수술 전, 후에 비교해 보았던 바, Sodium, Calcium, Chloride는 별 변동을 보이지 아니하였고, Potassium치만 A, B 각 군에서 수술전 4.3 및 4.1 mEq에서 수술후 3.4 및 3.6 mEq로 약간의 감소를 나타내었다(표 5).

Table 5. Changes of Serum Electrolyte(mEq/L)

	Group A		Group B	
	Before op.	After op.	Before op.	After op.
Na ⁺	135.7 ± 0.9*	138.3 ± 6	141.0 ± 0.6	139.7 ± 0.7
K ⁺	4.3 ± 0.3	3.4 ± 0.5	4.1 ± 0.1	3.6 ± 0.4
Ca ⁺⁺	5.0 ± 0.2	4.7 ± 0.4	5.3 ± 0.4	5.0 ± 0.3
Cl ⁻	99.3 ± 0.9	100.0 ± 1.2	98.7 ± 1.8	102.0 ± 1.5

* mean ± S.E. op.: operation.

4. 혈청효소의 변동

수술전, 후에 SGOT, LDH의 혈청효소의 변동을 양군에서 비교 관찰한 바 SGOT는 수술전에 비하여 양군 모두에서 수술후에 약간의 상승이 있었고, LDH는 A군에서 수술전 74 ± 32에서 수술후 322 ± 62로 상승하였고, B군에서는 수술전 62 ± 25에서 수술후 210 ± 40으로 의미있는 상승을 보였다(표 6).

Table 6. Changes of Serum Enzyme.

Group	SGOT(R.F.unit)		LDH(Wroblewski unit)	
	before op.	after op.	before op.	after op.
A	32 ± 12*	91 ± 16	74 ± 32	322 ± 62
B	39 ± 9	94 ± 25	61 ± 25	210 ± 40

* mean ± S.E. op.: operation.

5. 심근 ATP 함유량의 측정

본 실험에서 측정한 ATP량은 Wet Content로 수술전에 심근 ATP량의 측정이 곤란하여 대조군을 측정하여 비교하였으며 대조군의 ATP 함유량은 $2.35 \pm 0.10 \mu\text{M}/\text{gm}$ of wet wt. 였고, A군에서는 $1.41 \pm 0.16 \mu\text{M}/\text{gm}$ of wet wt.로 대조군의 60.2%에 해당되었고, B군에서는 $1.80 \pm 0.14 \mu\text{M}/\text{gm}$ of wet wt.로 대조군의 76.8%였다 (그림 2)

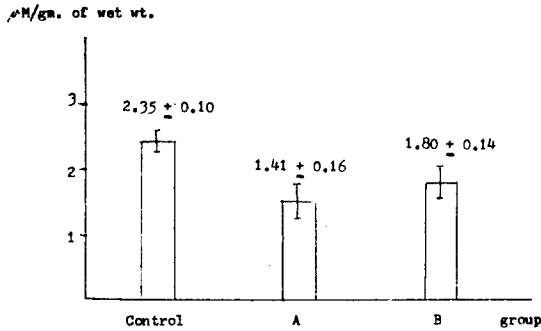


Fig. 2. Postoperative myocardial ATP content.

IV. Ⅱ 안

Melrose(1955)²¹ 등은 개실험에서 Potassium Chloride 액을 사용하여 심장의 일시적 정지후에 다시 박동을 가능케 하는 소위 가역적 심정지법을 최초로 시행하여 보고하였다. 그후 Lam(1957)³¹ 등은 Potassium Chloride 액을 사용하여 가역적 심정지를 유발시켜 그 효과를 입증한 이래 이의 임상적 응용은 상당한 지지를 받았다.

Nunn(1959)⁶, William(1959)⁷, Waldhausen(1960)⁸, Hoelscher(1967)⁹ 및 Tyers(1975)¹⁰ 등이 심정지를 위해 Melrose 액을 사용한 결과 심근손상이 야기됨을 보인 이후 이의 사용이 일시 중단되었다.

Reidemeister(1967)¹¹ 등은 국소마취제인 Procaine 이 Sodium의 세포막 투과를 감소시키고 심장의 electromechanical activity를 감소시킨다는 결과에서 다량의 Procaine 과 소량의 Sodium($12 \text{ mEq}/\text{L}$)은 함유하나 Calcium이 없는 심정지액을 개발하였고 Althus 및 Senn(1971)¹² 등은 이 액에 중등도 저온법을 겸용함으로써 저온법만 실시한 것보다 개심술후 심기능 회복에 우수한 성적을 보고하였다.

Kirsch(1972)¹³, Kalmar(1975)¹⁴, Doring(1975)¹⁵ 등은 고장도의 Magnesium aspartate procaine 심정지액을 개발하여 이때도 저온법과 겸용하면 심기능 회복이 양호함을 보고하였다. Potassium 사용에 의한 심정지

에 있어서 Potassium의 농도가 상당히 문제시 되는 바 Farid(1979)¹⁶ 등에 의하면 최적의 Potassium 농도는 25 내지 $30 \text{ mEq}/\text{L}$ 라고 보고하였고, Gay 및 Ebert(1973)¹⁷ 등은 $37 \text{ mEq}/\text{L}$ 의 Potassium을 함유하는 등장성 Potassium Chloride 액이 심장기능 회복에 우수함을 보고하였으며 저온법과 상기의 액을 겸용시 심근 탄산가스 분압의 저하가 저온법 단독에서 본 치 보다 현저히 저하되었음을 보고하였다. Tyers(1977)¹⁰ 등은 25 mEq potassium bicarbonate를 함유한 4°C 액을 주입하여 심정지를 얻은 108예 중 52%에서 defibrillator 사용없이 자동적으로 심박동이 회복되었고 혈압 상승제의 사용없이도 수술 직후에 심박출량의 개선을 보였다.

Klein(1973)¹⁹ 및 Robert(1974)²⁰ 등은 Creatine Phosphokinase의 MB isoenzyme이 심근소생에 보다 더 좋은 지표가 된다고 하나 Bretschneider(1964)¹⁸는 심근 ATP 함유량을 측정하였다. 본 실험에서 혈압은 양군에서 수술후에 현저한 감소를 보였으며 A군에서 더 감소되었다.

SGOT는 양군에서 상승되었으나 유의있는 정도는 아니었고 LDH는 A군에서 B군에 비해 현저한 증가를 보였다. 그리고 B군에서 심박동의 회복이 양호하였고 수술후 심근 ATP 함유량이 A군보다 높은 치를 보였다. 이런 점으로 보아서 심정지액의 사용이 심근보호에 보다 유효할 것으로 사료되는 바이다. 그러나 이를 입증하기 위하여는 앞으로 여러가지 심정지액과 지표를 포함한 동물실험이 추구되어야 할 것으로 간주되는 바이다.

V. 결 론

15 마리의 잡견을 사용하여 간헐적 대동맥 차단법에 저온법을 겸용하여 심정지를 일으켰던 A군과 심정지액과 저온법을 겸용하여 심정지를 일으켰던 B군에서 심기능 회복에 대하여 관찰하고 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 수술후 심기능 소생상태는 A군 보다 B군에서 자연소생율이 높았다.

2. 수술전, 후 혈청전해질 변동은 양군에서 유의한 차이가 없었으나 potassium만이 양군에서 수술후 약간의 감소를 보였다.

3. 수술후 혈청효소변동은 양군 모두에서 SGOT는 유의한 증가를 볼 수 없었고, LDH는 A군이 B군에 비하여 수술후 현저히 증가하였다.

4. 수술후 심근 ATP 함유량은 A군에서는 $1.46 \pm 0.16 \mu\text{M}/\text{gm}$ of wet wt.로 대조군의 60.2%였고 B군에서는 $1.80 \pm 0.14 \mu\text{M}/\text{gm}$ of wet wt.로 대조군의 76.8%였다.

이상의 결과로 보아 개심술에 있어서 냉각한 심정지액의 사용이 단순 대동맥 차단법보다 심근기능 회복에 더 유효할 것으로 사료되는 바이다.

REFERENCES

1. Gibbon, J.H.: *Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery*, *Minn. Med.*, 37: 171, 1954.
2. Melrose, D.G., Dreyer, B., Bentall, H.H., and Baker, J.B.E.: *Elective cardiac arrest*. *Lancet*, 2:21, 1955.
3. Lam, C.R., Gahagan, T., Mota, C. and Green, E.: *Induced cardiac arrest in open heart surgical procedures*. *Surgery*, 43:7, 1957.
4. Roe, B.B., Hutchinson, J.C., Fishman, N.H., Ulliyot, D.J. and Smith, D.L.: *Myocardial protection with cold ischemic potassium induced cardioplegia*, *J. Cardiovascular Surg.* 73:366, 1977.
5. Tyers, G.F.O., Todd, G.J., Niebauer, L.M., Manley, N.J. and Waldhausen J.A.: *The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia*. *Surgery*, 78:45, 1975.
6. Nunn, D.D., Belsle, C.A., Lee, W.H. and Parker, E.F.: *A comparative study of aortic occlusion alone and of potassium citrate arrest during cardiopulmonary bypass*, *Surgery* 39:799, 1959.
7. William, V.L., Cooper, T., Zafiracopoulos, P. and Hanlin, C.R.: *Depression of ventricular function following elective cardiac arrest*. *J. Thora. Cardiovas. Surg.* 39:799, 1960.
8. Waldhausen, J.A., Braunwald, N.S., Bloodwell, R.D., Cornell, W.P. and Morrow, A.G.: *Left ventricular function following elective cardiac arrest*. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 39:799, 1960.
9. Hoelscher, B.: *Studies by electron microscopy on the effects of magnesium chloride-procainamide or potassium citrate on the myocardium in induced cardiac arrest*, *J. Cardiovasc. Surg.* 3:163, 1967.
10. Tyers, G.F.O., Manley, N.J., Williams, E.H., Shaffer, C.W., Williams, D.R. and Karusz, M.: *Preliminary clinical experience with isotonic hypothermic potassium induced cardiac arrest*, *J. Cardiovasc. Surg.*, 74:674, 1977.
11. Reidemeister, J.C., Heberer, G. and Bretschneider, H.J.: *Induced cardiac arrest by sodium and calcium depletion and the application of procaine*. *Int. Surg.* 47:535, 1967.
12. Althus, U. and Senn, A.: *Clinical experience with Bretschneider cardiac cardioplegia in aortic valve replacement*. *J. Cardiovasc. Surg.* 12:463, 1971.
13. Kirsch, U., Rodewald, G. and Kalmar, P.: *Induced ischemic cardiac arrest. Clinical experience with cardioplegia in open heart surgery*. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63:121, 1972.
14. Kalmar, P., Bleese, N., Doring, V., Gerchen, G., Kirsch, U., Lierse, W., Polkar, H., Polnius, M.J. and Rodewald, G.: *Induced ischemic cardiac arrest. Clinical and experimental results with magnesium aspartate procaine solution (cardioplegia)*. *J. Cardiovasc. Surg.* 16:470, 1970.
15. Doring V., Baumgarten, H.G., Bleese, N., Kalmar, P., Pokar, H. and Gerken, G.: *Metabolism and structure of the magnesium aspartate procaine arrested ischemic heart of rabbit and man*. *Basic Resp. Cardiol.* 70:186, 1975.
16. Farid Gharazoolo, B.A., Bernadine H., Bulkley, M.D. etc.: *Potassium induce cardioplegia during normothermic cardiac arrest*, *J. Cardiovasc. Surg.* 77: 602, 1979.
17. Gay, W.A., Ebert, P.A., and Kass, R.M.: *The protective effects of induced hyperkalemia during total circulatory arrest*, *Surgery*, 74:21, 1973.
18. Bretschneider, H.J.: *Überlebenszeit and Wiederbelebenszeit des Herzens bei Normo- and hypothermia*. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch*, 30:11, 1964.
19. Klein, M.S.R., Shell, W.E., Sobel, B.E.: *Serum creatinine phosphokinase isoenzyme after intramuscular injection, Surg., and myocardial infarction. Experimental and clinical studies* *cardiovasc. Resp.* 7:412-418, 1973.
20. Roberts, R., Henley, P.D., Witteveen, S.A.G.J., Sobel, B.E.: *Quantification of serum creatine phosphokinase isoenzyme activity*, *Am. J. Cardiol.* 33:650, 1974.