

흰 쥐의 적출된 작업성 심장에서 허혈성 심정지시 국소냉각법이 심근 보호에 미치는 영향

최종범*·송인기*·이재성*·최순호*·문영희**

-Abstract-

Effect of Topical Hypothermia on Myocardial Protection from Ischemia - Experimental study using isolated rat heart perfusion technique -

Jong Bum Choi, M.D.*, In Ki Song, M.D.*, Jae Sung Lee, M.D.*
Soon Ho Choi, M.D.*, Young Hoe Moon, M.D.**

Currently numerous methods are in use for myocardial hypothermia as a myocardial preservation modality for cardiac operation.

During cardiac ischemia after crystalloid cardioplegia(4°C GIK solution), topical cold saline(Group I, n=9), topical ice slush(Group II, n=9) and topical ice chip(Group III, n=10) have been compared for myocardial surface cooling in the isolated rat heart model of cardiopulmonary bypass.

During postischemic period, hemodynamic functions(aortic flow, coronary flow, peak aortic pressure and heart rate), biochemical enzymatic activities and cellular injuries with electron microscope were evaluated in this isolated rat heart perfusion model.

Postischemic aortic flow, cardiac output and peak aortic pressure in Group I and Group II recovered better than Group III.(p<0.05)

Postischemic creatine kinase and lactate dehydrogenase leakages in Group II and Group III increased more than Group I and postischemic mitochondrial swelling in Group III was more severe than Group I, and Group II.(p<0.05)

These results suggest that topical cold saline was the better method than topical ice slush or topical ice chip as a myocardial preservation modality in the isolated rat heart model of cardiopulmonary bypass.

서 론

개심술시 장시간동안 허혈상태로부터 심근의 조직

- * 원광대학교 의과대학 흉부외과학교실
 - * Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Wonkwang University.
 - ** 원광대학교 의과대학 임상병리학교실
 - ** Department of Clinical Pathology, School of Medicine, Wonkwang University.
- 1988년 3월 25일 접수

보호와 원만한 기능회복을 위해 심정지역의 冠灌流와 심근의 국소냉각이 필요하다. 국소냉각법과 심정지역 관류법이 병행됨으로써 개심술중 허혈상태에 빠진 심근을 장시간동안 더욱 잘 보호할 수 있다는 것은 사실이나 국소심냉각법과 심정액의 관류법을 분리하여 비교해 볼때 국소심냉각법이 더 효과적이고 중요하다는 것은 이미 보고된 바 있으며^{1,2)}, 심정지역관류법을 사용하는 경우도 심근의 낮은 온도를 유지하기 위해 국소냉각의 정도자체가 중요시 된다.

요사이 국소냉각법으로 흔히 냉각된 링거액이나 다른 등장액을 사용하거나 냉각수가 관류되는 특수자켓을 사용하게 된다³⁾. 그외에 위의 냉각등장액을 자주 교환해야 하는 번거로움때문에 얼음절편이나 얼음절편이 섞인 등장액을 사용하기도 한다. 후자의 국소냉각법들이 심근자체에 냉동손상을 가져오기 때문에 안전한 국소냉각법으로 이용하기 어렵다고 이미 보고된 바도 있으나⁴⁾, 이는 국소냉각법보다는 주로 심근 온도에 기준을 두어 심근의 회생정도를 비교했었다.

따라서 본 실험은 개심실시 어떤 일정한 심정지역 관류후 국소냉각법의 종류에 따른 심근보호 정도를 비교하기 위해 시행되었고 국소냉각법으로 냉각된 등장액(냉각수, cold saline)을 사용한 경우, 얼음절편이 섞인 등장액(얼음물, ice slush)을 사용한 경우, 또 얼음절편(ice chips)을 사용한 각각의 방법이 심정지후 심기능의 회복, 생화학적 효소치 및 심근세포의 조직학적 변화에 어떠한 영향을 미치는가를 관찰하였다.

실험대상 및 방법

실험대상으로는 170~250 gm 정도의 수컷 흰쥐 (Sprague-Dawley rats)를 이용했다(Table 4).

먼저 diethyl ether로 가볍게 마취하여 사지를 결찰한 뒤 매퇴정맥을 통해 헤파린 500IU를 주사하고 약 2분후에 정중개흉한 다음 심장을 적출하여 4°C 생리식염수에 담겼다.

적출박리된 심장을 Tyers⁶⁾, 이^{7,8)} 등에 의해 변형된 摘出心臟灌流器(isolated heart perfusion system)에 매달고 Langendorff 방법으로 80cmH₂O 높이압에서 灌流를 시행했다. 관류액으로는 Krebs-Henseleit bicarbonate buffer용액(Table 1)이 이용되었으며, 이 용액이 실험장치내에서 순환되면서 37.5°C로 가온되고 95% 산소와 5% 이산화탄소의 혼합가스로 기포화되어 산소분압 약 450~500 mmHg, 이산화탄소분압 약 31~34 mmHg를 유지할 수 있었다. 이 실험에 사용된 모든 용액은 20 μm의 동맥혈류필터(Gambro® arterial blood filter)를 통과시켜 변형된 단백질이나 침전물을 제거하였다. Langendorff관류(nonworking heart circulation) 동안에 양측 폐정맥이 도달하는 부위 사이의 좌심방후벽을 절개하고 이 부위에 16Fr캐놀라를 넣어 고정시켰다.

작업성 심장순환(Standard working heart circula-

tion)은 비작업성 심장순환(nonworking heart circulation)을 차단하고 15cmH₂O 높이압으로 buffer 용액을 유입시켜 좌심실로부터 80cmH₂O 높이압이 걸리는 재순환장치의 대동맥관으로 박출하게 하므로써 이루어졌다(Fig. 1).

Table 1. Compositions of Solution

	Krebs-Henseleit bicarbonate buffer(mM/L)	GIK solution(mM/L)
NaCl	118.0	0.5
KCl	4.7	21.3
CaCl ₂ 2H ₂ O	2.5	—
MgSO ₄ 7H ₂ O	1.2	—
KH ₂ PO ₄	1.2	—
Na-EDTA	0.5	—
NaHCO ₃	25.0	8.3
Glucose	11.1	277.5
Regular insulin	—	20 units

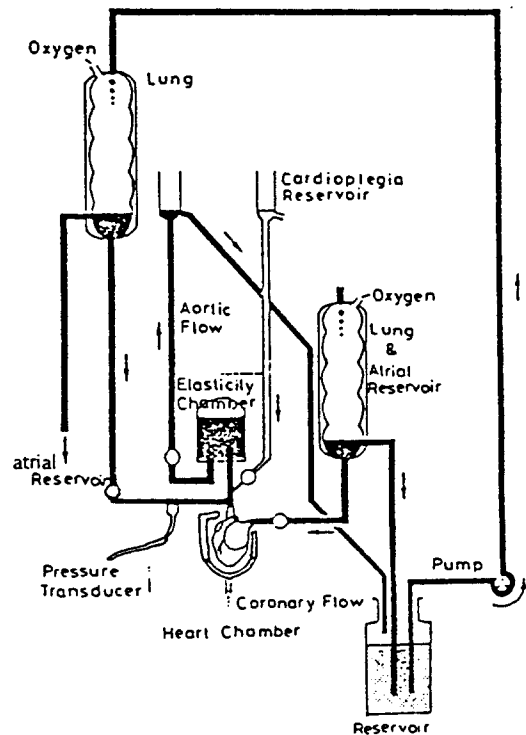


Fig. 1. Working heart perfusion apparatus. A glass lung is used as an atrial reservoir to attain full oxygenation of the perfusate.

작업성 심장순환상태에서 대동맥박출량(aortic flow)은 80 cmH₂O의 높이압을 이겨내어 흘러내리는 양을 측정하였으며 또 작업성 심장의 冠灌流量(coronary flow)을 재기위해 右심장으로부터의 流出量을 측정하였다. 또 최대 대동맥 수축기압(peak aortic pressure) 및 심박동수를 Dynograph(Sensor Medics) 상에서 측정했다. 이러한 혈액학적인 심기능 측정시 처음 Langendorff 순환(비작업성 순환) 10분중 마지막 5분동안 비작업성 冠灌流量을 측정하고 다음 20분동안 작업성 순환을 시행한 다음 5분간씩 2번의 대동맥박출량, 冠灌流量, 최대 대동맥 수축기압 및 심박동수를 측정하여 평균한 수치를 심장의 혈액학적 기능의 기준치로 삼았다.

실험군은 3군으로 하고 심근의 국소냉각을 위해 냉각된 등장염액(8~13°C, 냉각수)을 사용한 경우를 제 1군, 얼음절편과 냉각된 등장염액이 혼합된 것(0.5°C

~3°C, 얼음물)을 사용한 경우를 제 2군, 그리고 얼음절편(-1~-4°C)만을 사용한 경우를 제 3군으로 하였으며, 이때 심정지액으로는 모든 실험에서 동일하게 4°C의 GIK 용액을 사용했다(Table 1, 3), (Fig. 2).

실험은 제 1군에서 9마리 제 2군에서 9마리, 제 3군에서 10마리가 이용되었으며, 각군간에 실험쥐의 크기와 적출심장의 무게에는 차이가 없었다(Table 4).

기준치 작성시 대동맥박출량이 冠灌流量보다 적은 경우, 심박동이 분당 220회 미만인 경우, 또는 불규칙적인 심박동이나 불규칙적인 최대대동맥 수축기압(peak aortic pressure)을 보이는 경우는 실험대상에서 제외되었다.

본 실험에 이용된 실험장치는 기준치 작성시 작업성 순환하의 혈액학적 기능을 210분 이상동안 기준치의 90%이상 유지할 수 있었다(Table 2).

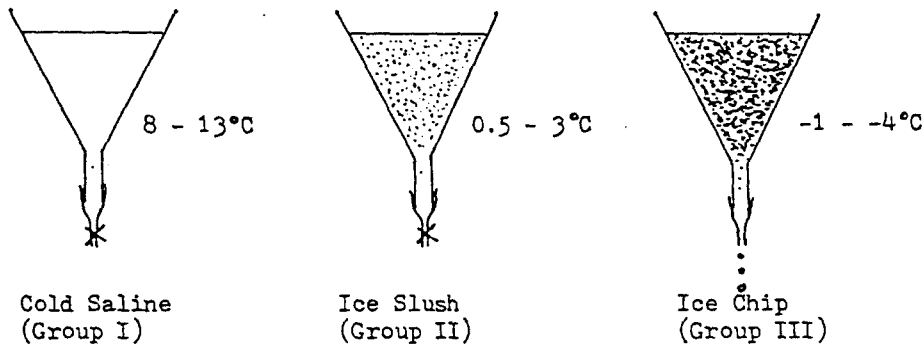


Fig. 2. Cardiac hypothermic methods.

Table 2. Effect of Time on the Performance of Modified Isolated Working Rat Heart Preparations(n=7)

Determination	Duration of Perfusion						
	20min	60min	90min	120min	150min	180min	210min
Heart Rate (beats/min)	281±13	286±14	288±14	296±15	303±7	305±9	294±10(105±2)
Aortic Pressure (mmHg)	120±3	117±2	117±3	116±3	115±3	115±3	114±3(94±2)
Coronary Flow (ml/min/gm dry wt)	67±5	63±4	63±5	61±4	59±5	59±5	58±5(84±4)
Aortic Flow (ml/min/gm dry wt)	76±8	89±9	88±9	90±8	92±8	91±7	90±8(111±4)
Cardiac Output (ml/min/gm dry wt)	144±14	132±13	134±11	139±11	138±13	137±11	136±12(91±3)
	221±19	221±17	222±17	229±15	230±19	229±15	226±16(98±4)

All values ± standard error

Numbers within parentheses are recovery percentages of the working modes.

각군의 실험에서 적출된 심장을 순환기에 매달고 10분동안 비작업성 순환을 시행한 다음 30분간 작업성 순환을 시행하고 곧이어 심정지액을 투여하여 허혈성 심정지를 시키고 심정지액을 투여하는 시간만을 제외한 허혈성 심정지시간(2시간) 동안 각군에 따른 국소 냉각법을 이용했다. 심정지는 비작업성 및 작업성 순환을 모두 중단하고 대동맥판막 근위부에 심정지액을 투여하며 65 cmH₂O 높이압에서 초회 2분간 투여하고 다음 30분 간격으로 1분간씩 투여하여 모두 4회를 투여하였다. 단 심정지액을 투여하는 시간중에는 국소 심근 냉각을 중지하고 외부온도에 심장을 노출한 상태에서 심정지액을 투여하였으며, 이때 심정지액의 冠灌流 정도를 알기 위해 각회마다 투여된 심정지액의 양을 모두 측정하였다. 2시간의 심정지후 비작업성 순환상태로 회복시키고 20분동안 비작업성 순환을 시행하면서 5분간격으로 冠灌流量을 측정하고 이를 creatine kinase, lactate dehydrogenase와 aspartate ami-

notransferase의 활성도를 측정하는데 이용하였다.

위의 20분 동안의 비작업성 순환후 작업성 순환으로 전환하여 허혈성 심정지 이전과 같이 혈역학적 기능을 5분간씩 30분간 측정하여 실험군간에 비교하였다 (Fig. 3).

또 각 실험군에서 허혈성 심정지후 작업성 순환 30분(실험의 마지막)에 무작위로 차출한 각각의 3개의 적출심(세군에서 총 9개의 적출심장)의 좌심실 침부에서 심내막과 심의막층을 제거한 총 27조직블록(1개 적출심에서 3개의 조직블록 만듦)을 얻어 0.1 mol phosphate buffer로 조정된 6.25% glutaraldehyde용액에 90분간 전고정(pre-fixed)하고 다음 0.1 mol phosphate buffer로 조정된 2% Osmium tetroxide 용액에 2시간동안 후고정(Post-fixed)하여 graded ethyl alcohol(30, 50, 60, 70, 80, 90%)로 탈수하였다. 다음 각 조직을 epoxy에 포매하여 중합(polymerization)하고 Hitach H-500 전자현미경으로 조사했다. 처음배율 4000배에서 사진은 다시 2배로 확대하여 8000배로 촬영했다.

위의 총 26조직블록에서 각 조직블록의 중앙 부위에서 절단된 절편을 1개씩 무작위로 선택하여 현미경상에서 적은 조직필름위에 투명한 셀로판지의 모눈종이를 대고 동배율의 시야에 들어오는 미토콘드리아를 모

Table 3. Experimental group

Group	Topical hypothermia	Temperature
I	Cole saline	8-13°C
II	Ice slush	0.5- 3°C
III	Ice chip	-4-- -1°C

Table 4. Body Weight and Dry Weight of Hearts

Group	Body Weight(gm)	Dry Weight(gm)
I(Cold Saline)	189±14.2(n=9)	0.14±0.006(n=8)
II(Ice Slush)	188±15.7(n=8) NS	0.133±0.010(n=7) NS
III(Ice Chip)	220±12.1(n=9) NS	0.152±0.006(n=8) NS

All values are means ± standard error of the mean.

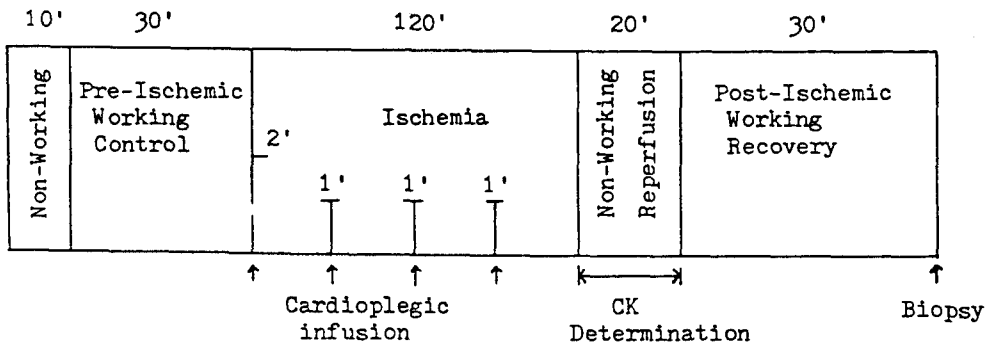


Fig. 3. Experimental time course.

두 그리고 그 단면적을 재서 평균하여 3군을 비교하였다.

본 실험의 결과에 대한 통계학적 분석은 paired or unpaired Student's t-test를 이용했으며, 통계적 유의성은 probability value < 0.05일 때 의의를 인정했다.

실험 결과

1. 血力學的 機能의 變化

허혈성 심정지 2시간후 비작업성 심장순환상태에서 모든 실험심장이 정상박동으로 회복될 수 있었으며, 작업성 심장순환으로 전환시 제 1군에서는 모두 대동맥 박출량(aortic flow)을 회복할 수 있었으나 제 2군의 9례중 1례와 제 3군의 10례중 2례에서는 대동맥 박출량을 전혀 회복하지 못했다.

각군의 심기능 회복치는 실험초기의 기준치에 대한 퍼센트로 표시했다(Table 5).

허혈성 심정지후 회복기의 작업성 순환상태에서 혈역학적 기능중 심박동수만이 거의 정상에 되찾았고 세 실험군 사이에서도 의의있는 차이가 없었으며, 나머

지 심기능인 대동맥 박출량, 심박출량(cardiac output), 최대 대동맥 수축기압 및 冠灌流量은 세군에서 모두 실험초기의 기준치에 비해 저하되었다(Table 5).

대동맥 박출량과 심박출량의 경우 실험 3군의 측정치는 1군과 2군에 비해 감소되어 있었으나(대동맥 박출량의 감소 P<0.05, 심박출량의 P<0.001), 1군과 2군 사이에는 통계적 차이가 없었다.

冠灌流量의 경우 3군의 측정치는 1군에 비해 통계적 차이가 없으나 2군에 비해 감소되어 있으며(P<0.005), 1군과 2군의 측정치 사이에는 통계적 차이가 없었다.

최대 대동맥 수축기압의 경우 1군과 2군사이에 통계적 차이가 없고 3군만이 1군에 비해 회복기의 작업성 심장순환 5분, 10분, 25분에 각각 저하되어 있었다.

위의 결과를 종합해 볼때 허혈성 심정지후 심근기능의 회복정도는 국소냉각법으로 냉각식염수를 사용한 군(제 1군)이나 얼음절편-냉각식염수의 혼합액을 사용한 군(제 2군)에 비해 얼음절편만을 사용한 군(제 3군)에서 현저히 떨어져 있음을 알 수 있으며, 냉각식

Table 5. Hemodynamic Variables before Arrest and as Percentage Recovery during Reperfusion

Group	n	Variables	Prearrest	Reperfusion(%) of Prearrest Value)					
				5min	10min	15min	20min	25min	30min
I	9	AF	99 ± 4(ml/min/gmDW)	36 ± 5	43 ± 6	49 ± 6	52 ± 6	54 ± 6	55 ± 5.5
		CF	65 ± 4(ml/min/gmDW)	71 ± 5	70 ± 6	72 ± 6	73 ± 5.5	72 ± 6	73 ± 6
		CO	172 ± 10(ml/min/gmDW)	51 ± 3	54 ± 4	58 ± 2	60 ± 4	61 ± 4	62 ± 4
		PAP	115 ± 3(mmHg)	87 ± 1	88 ± 2	89 ± 2	89 ± 2	90 ± 2	90 ± 2
		HR	286 ± 13(beats/min)	100 ± 3	99 ± 3	99 ± 3	100 ± 3	99 ± 3	100 ± 3
II	8	AF	105 ± 11(ml/min/gmDW)	34 ± 10	46 ± 12	53 ± 12	56 ± 12	56 ± 11	57 ± 11
		CF	65 ± 6(ml/min/gmDW)	83 ± 3	87 ± 4	87 ± 4	86 ± 5	87 ± 4.5	87 ± 4
		CO	169 ± 16(ml/min/gmDW)	53 ± 6	62 ± 7	67 ± 7	68 ± 7	68 ± 7	69 ± 7
		PAP	114 ± 2(mmHg)	86 ± 4	88 ± 3	89 ± 2	89 ± 2.5	90 ± 2.5	90 ± 2.5
		HR	294 ± 16(beats/min)	102 ± 6	101 ± 4	101 ± 3	101 ± 4	100 ± 3	100 ± 3
III	8	AF	97 ± 8(ml/min/gmDW)	17 ± 4 [*]	21 ± 6 [*]	26 ± 6 [*]	31 ± 6 [*]	34 ± 6 [*]	36 ± 6 [*]
		CF	59 ± 3(ml/min/gmDW)	64 ± 3 ^{***}	62 ± 4.5 ^{***}	64 ± 5 ^{***}	62 ± 5 ^{***}	64 ± 4 ^{***}	64 ± 4.5 ^{***}
		CO	156 ± 10(ml/min/gmDW)	32 ± 2 ^{****}	35 ± 4 ^{**}	38 ± 5 ^{****}	41 ± 5 ^{****}	44 ± 5 ^{***}	45 ± 4.5 ^{***}
		PAP	115 ± 2(mmHg)	82 ± 2 ^{**}	82 ± 2 [*]	83 ± 2	84 ± 2	84 ± 2 [*]	85 ± 2
		HR	271 ± 10(beats/min)	100 ± 4	102 ± 6	102 ± 6	103 ± 5	103 ± 5	102 ± 4

Values are means ± standard error of the mean.

Af, Aortic flow. CF, Coronary flow. CO, Cardiac output. PAP, Peak aortic pressure.

HR, Hart rate. DW, Dry heart weight.

* < 0.05 versus Group I, ** < 0.05 versus Group I

*** < 0.05 versus Group II, **** < 0.05 versus Group II

염수를 사용한 군과 얼음절편-냉각식염수 혼합액을 사용한 군 사이에서 심근기능 회복정도의 차이가 없음을 알 수 있었다.

2. 심근효소(Creatine Kinase, Lactate dehydrogenase, and aspartate aminotransferase) 流出의 變化

허혈성 심정지후의 비작업성 심장순환의 기간인 20분동안 5분간격으로 우심방으로 유출되는 冠灌流만을 모아 creatine kinase, lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase(SGOT)의 활성도를 측정하였다. 각 5분간의 CK활성도는 1군(냉각수)에 비해 2군(얼음물)과 3군(얼음절편)에서 각각 증가되었으며($p < 0.05$), 20분동안의 총 활성도는 1군이 30 ± 10.0 IU/5 min./gm DW, 2군이 100 ± 23.9 IU/5 min./gm DW로 2군과 3군이 1군에 비해 증가되었다($p < 0.05$).

또 AST(SGOT)는 각 군사이에 통계적 차이가 없고, LDH는 3군만이 1군과 2군에 비해 증가되었다($p < 0.05$).

3. 전자현미경 소견의 차이

허혈성 심정지후 작업성 순환후에 각군에서 얻어진 미토콘드리아의 평균 단면적은 제 1군에서 $0.434 \pm 0.$

Table 6. Administered amount of cardioplegic solution(GIK) (ml/gm DW)

Group	Cardioplegic dose number				total amount
	1	2	3	4	
I	66 ± 3.5	45 ± 3.4	43 ± 2.3	43 ± 4.4	131 ± 9.6
II	68 ± 6.4	46 ± 2.9	49 ± 3.0	46 ± 4.7	141 ± 9.4
III	61 ± 3.2	36 ± 3.2	42 ± 3.0	38 ± 2.9	116 ± 8.0

DW, Dry weight. All values are means \pm standard error of the mean.

Table 7. Creatine kinase leakage in coronary flow during reperfusion

Group(n)	0-5min	5-10min	10-15min	15-20min	total
I(6)	10 ± 3.6	10 ± 3.6	6 ± 2.1	4 ± 1.2	30 ± 10.0
II(6)	$39 \pm 12.0^*$	$26 \pm 2.7^*$	$20 \pm 5.5^*$	$16 \pm 4.0^*$	$100 \pm 23.9^*$
III(6)	$92 \pm 28.4^*$	$53 \pm 12.2^*$	$35 \pm 7.9^*$	$27 \pm 6.5^*$	$207 \pm 53.3^*$

* < 0.05 versus Group I, All values are means \pm standard error.

$0.10 \mu^2$ (mean \pm standard error, $n=563$), 제 2군에서 $0.47 \pm 0.011 \mu^2$ ($n=523$), 제 3군에서 $0.588 \pm 0.017 \mu^2$ ($n=478$)로 3군이 1군과 2군에 비해 부종이 더 심함을 보여주었으며($p < 0.05$) 1군과 2군사이에는 통계적 차이가 없었다(Table 9).

4. 심정지액의 冠灌流量的 비교.

각 실험군별 심정지액의 투여시간은 동등한 상태에서 심정지액의 冠灌流정도와 국소냉각법의 상관관계를 알기위해 관상혈관을 통과한 심정지액의 양을 측정 한 결과 세 실험군에서 각회마다 거의 동일한 양의 심

Table 8. Total leakage of creatine kinase, lactate dehydrogenase and aspartate aminotransferase during reperfusion(IU / 30min / gm DW)

Group	C P K	L D H	A S T
I	$30 \pm 10.0(6)$	$56 \pm 12.4(4)$	$10 \pm 2.6(4)$
II	$100 \pm 23.9(6)^*$	$104 \pm 16.9(6)$	$16 \pm 3.6(6)$
III	$207 \pm 53.3(8)^*$	$120 \pm 21.9(6)^*$	$28 \pm 7.1(6)$

* < 0.05 versus Group I, Numbers within parentheses are numbers of heart preparations. DW, Dry heart weight.

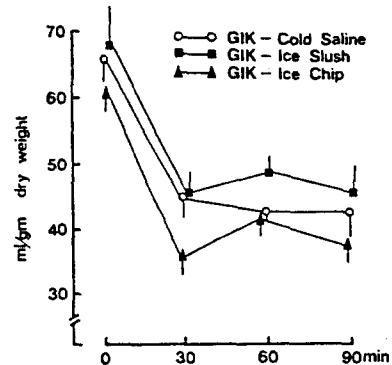


Fig. 4. Administered amount of cardioplegic solution.

Table 9. Mitochondrial surface area calculated from myocardial cells of left ventricular apex at the end of posts ischemic working heart circulation.

Group	No. of mitochondria	Mitochondrial surface area(μ^2)
I(3 specimens, 9 blocks)	563	0.434 + 0.010
II(3 specimens, 9 blocks)	523	0.417 + 0.011
III(3 specimens, 8 blocks)	478	0.588 + 0.017**

** <0.001 versus Group I & II. All values \pm standard error.

정지액이 투여되었음을 알 수 있었다(Table 6).

따라서 각 실험군에 해당하는 국소냉각법의 차이가 심근혈관 저항에 의의있는 변화를 일으키지 않으며 심정지액 자체가 각 실험군의 결과에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

고 찰

심근의 국소냉각법은 개심술시 허혈상태로부터 오는 심근 손상을 감소시킨다⁶⁾. 국소냉각법의 심근보호 역할은 normothermic arrest의 경우보다 심근의 혈역학적인 기능이 더 잘 회복되고 세포내 에너지 농도가 더 높은 상태인 것으로 보아 더 우수하다는 것이 입증되었다^{1,5)}.

심근의 국소냉각법은 1959년 Urschell이 도입했으며¹⁰⁾ 그는 냉각된 식염수를 심근의 국소냉각에 사용하거나 2°C 링거액을 관상동맥에 주입하는 방법을 사용했다.

심근의 국소냉각을 위한 얼음물의 사용은 그 당시 신장이식시 신장의 보존방법으로 이용되는 얼음물에서 비롯되었으며, 이 방법은 수술시야를 좋게 하고 안전하게 급속냉각을 가져올 수 있다는 장점을 지니고 있기 때문에 심근의 국소 냉각법에도 이용하게 되었다¹¹⁾.

얼음물을 국소냉각법에 이용함으로써 심근과 심막에 손상을 가져올 수 있다는 보고⁴⁾가 나오기 시작한 후 허혈상태에 있는 심근의 온도에 따라 심근손상 정도를 측정할 많은 실험결과가 나오고 있다. 국소냉각법의 실험연구중에는 심근 자체의 온도에 따른 심근보호 정도를 측정할 것¹²⁾, 심근자체온도보다 심근주위의 국소냉각 자체의 온도나 관상동맥에 관류되는 등장액의 온도에 따른 심근보호 정도를 측정할 것들이 있다^{13,14)}. 본 실험은 각 실험군간에 동일한 성분의 심정지액이 허혈성 심정지를 위해 사용되었고, 국소냉각의

조건만 다르게 하여 심근보호 정도를 측정하였다.

2시간의 허혈성 심정지후 심근의 혈역학적 기능에 있어서 국소냉각법으로 얼음절편을 이용한 경우는 얼음물(ice slush)이나 냉각수(cold saline)를 사용한 경우보다 더 저하되었으며, 심근손상 정도를 나타내는 생화학적 효소치(CK 등)는 얼음물(ice slush)이나 얼음절편(ice chips)을 사용한 경우가 냉각수(cold saline)를 사용한 경우보다 더 증가되어 있어 심근손상이 더 크다는 것을 의미하고 있다. 결과적으로 2시간의 허혈성 심정지후에 심근의 혈역학적 기능이나 생화학적 효소치를 볼 때 국소냉각법으로 냉각수(cold saline)를 사용한 경우가 얼음물(ice slush)이나 얼음절편(ice chip)을 사용한 경우보다 심근보호역할에 더 우수함을 보이고 있다.

조직학적 검사의 비교에서도 한정된 전자현미경 소견이지만 얼음절편(ice chip)을 사용한 경우가 얼음물(ice slush)이나 냉각수(cold saline)를 사용한 경우보다 미토콘드리아에 더 심한 부종을 가져오는 것으로 보아 심근자체의 손상이 더 컸음을 알 수 있었다.

일반적으로 허혈성 심정지후 심근세포의 손상 정도를 측정하는데 흔히 미토콘드리아의 손상 정도를 정량으로 분석하는 방법¹⁸⁾이 이용되나 이 실험의 조직절편은 심내막과 심외막이 배제되었고 또 쥐의 심근세포가 다른 동물의 심근세포에 비해 미토콘드리아의 형태학적 차이가 있어서 미토콘드리아의 실질형태의 변화로는 손상 정도를 분석하기 어려웠다. 따라서 Chen¹⁹⁾ 등에 의해 고안된 미토콘드리아의 부종 정도만을 비교하는 방법을 이용하게 되었으며 그들은 이미 사람의 심근보호 정도를 비교할 때 우심방조직의 미토콘드리아 부종 정도를 동배율에서 미토콘드리아의 평균절단 면적을 비교하여 관찰한바 있다.

저온법이 전신에 또는 심근에 미치는 영향에 대한 많은 연구가 있으며, 그것들에 의하면 온도와 조직대사율 및 산소소모량 사이에는 반비례 관계가 있다.

Tyers¹³⁾ 등은 적출된 쥐심장을 이용한 실험에서 여러 온도의 전해질 용액을 관상동맥에 투여시 심근에 어떤 영향을 주는지 관찰한 결과 4°C 전해질액보다 10~15°C의 전해질액의 경우가 혈역학적 기능 및 심근대사의 회복에 있어서 더 우수했으며, 10~15°C 이하의 전해질용액을 관상동맥에 투여하여 허혈성 심정지를 시키면 심근에 손상이 올 수 있다고 보고하였다. Flaherty¹²⁾ 등은 적출된 고양이의 심장을 이용하여 허혈성 심근의 온도가 심근보호에 어떤 영향을 미치는가 하는 실험에서 심근의 온도가 27°C까지 떨어질때 심근보호는 월등했으며 심정지중 심근내에 CO₂가 증가된 상태에서 심근온도를 10~20°C로 내리면 원래의 심기능으로 회복하기가 어려웠다.

이런 결과와는 반대로 Hearse¹⁵⁾, Harlan 등¹⁶⁾은 적출된 쥐심장을 이용한 실험에서 자기 다른 온도를 가진 심정지액을 관상동맥을 통해 투여한 후 심근보호성을 관찰한 결과 4°C에서 심근보호성적이 가장 우수했다. 이 결과는 Tyers¹³⁾와 Flaherty 등¹²⁾이 보고한 결과와 차이를 보이는데 그 이유로는 후자^{12, 13)}의 경우에 심정지시 심정지액이 사용되지 않았고 전자^{15, 16)}의 경우에는 허혈성 심정지시 심정지액이 사용되었기 때문이다.

Shragge 등¹⁴⁾은 다른 온도의 buffer 용액을 관상동맥에 투여한 후 투여한 용액의 온도와 동일하게 유지시킨 결과 2시간 허혈상태에서 심근보호는 0.5°C에서 가장 우수했으며, 결과적으로 심근주위온도가 0°C 근방일때도 심근손상을 발견할 수 없었다.

Rosenfeldt 등¹⁵⁾은 적출된 개심장의 실험에서 심근주위의 온도가 장시간동안 허혈상태의 심근에 미치는 영향을 본 결과 -2°C에서 심근조직이 얼고 2시간 허혈성 심근상태후에 전혀 회복되지 않았으나 4°C에서의 심근기능이 12°C이나 20°C에서 보다 회복이 더 잘되었으며, 4°C에서 6시간동안 허혈상태후에도 심근의 혈역학적 기능의 변화가 없었다.

본 실험에서는 -4°C~-1°C 정도의 온도(얼음절편)에 허혈상태의 심장을 2시간 노출시 실험초기의 성적에 비해서는 떨어지지만 어느정도 심기능을 회복할 수 있었으며, 8~13°C의 냉각수를 사용한 군은 -4°C~-1°C의 얼음절편(ice chips)을 사용한 군과 0.5~3°C의 얼음물(Ice slush)을 사용한 군에 비해 심기능의 회복, 생화학적 효소측정 및 조직학적 손상정도에 있어서 더 우수함을 보이고 있다.

Rosenfeldt 등⁵⁾도 국소냉각법 자체가 심근조직을

얼 정도로 냉각시키지만 않는다면 온도가 낮을수록 심근보호가 더 우수하며 개심술시 심근보호를 위한 가장 적절한 온도의 범위는 4~6°C라 했다.

그러나 임상적으로 심근의 온도를 15°C 이하로 유지하기란 어려우며 얼음절편이나 얼음절편이 섞인 냉각수를 사용하지 않고서는 심근온도를 10°C 이하로 내릴 수 없는 형편이다. 더욱 강한 국소냉각법으로 Hufnagel 등¹⁷⁾은 얼음물(Ice slush)을 사용했고, Heimbecker 등¹¹⁾은 얼음절편(ice chips)을 사용했다. 그러나 Speicher 등⁴⁾은 인체의 심장과 개의 심장이 60분 이상동안 얼음물(Ice slush)에 노출된 경우 심한 심근손상을 가져온다고 했다. 이와같은 방법으로 30분 정도는 안전하고 최고 60분까지는 허혈상태의 심장을 얼음물(Ice slush)에 노출시켜도 문제점이 없다는 사실로 볼때 국소냉각법으로 얼음절편이 섞인 냉각수를 사용한 경우 온도외에도 시간적 요소가 중요하다고 여겨진다. 본 실험에서 2시간동안 허혈성 심정지를 유지한 것도 이런 시간적 요소를 포함시키기 위한 것이었다.

결 론

적출된 쥐심장에서 “체의순환하에 개심술을 시행한 경우에 가장 효과적인 국소냉각법”을 알아보기 위한 목적으로 국소냉각법으로 냉각수(cold saline)를 사용한 경우, 얼음절편이 혼합된 얼음물(Ice slush)을 사용한 경우, 얼음절편(Ice chip)만을 사용하는 경우를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 국소냉각법으로 얼음절편(-4°C~-1°C)을 사용한 실험군은 얼음물(0.5~3°C)이나 냉각수(8~13°C)를 사용한 실험군보다 혈역학적 심기능(대동맥 박출량, 심박출량, 최대대동맥 수축기압)의 회복률이나 회복정도가 떨어지며

2. 국소냉각법으로 얼음절편(-4°C~-1°C)을 사용한 실험군과 얼음물(0.5~3°C)을 사용한 실험군은 냉각수(8~13°C)를 사용한 실험군에 비해 Creatine kinase의 유출량이 훨씬 증가하는 것을 보였으며 lactate dehydrogenase의 유출량도 비슷한 양상을 보였다.

3. 같은 시간내에 투여되는 심정지액의 양을 측정된 결과 각 실험군의 국소냉각법의 차이가 심근혈관의 저항에 영향을 미치지 않았다.

4. 각 실험군의 한정된 표본에서 좌심실첨부를 얻어 동맥혈의 전자현미경하에 미토콘드리아의 부종정도를

비교해 본 결과 얼음절편(-4℃~-1℃)을 사용한 실험군이 얼음물(0.5~3℃)을 사용한 실험군과 냉각수(8~13℃)를 사용한 실험군보다 더 심한 부종을 보였다.

따라서 허혈성 심정지후 혈액학적 심기능, 생화학적 효소치의 변화, 심근세포의 조직학적 변화를 볼때, 국소냉각법으로 냉각수(cold saline, 8~13℃)를 사용하는 방법이 얼음물(Ice slush, 0.5~3℃)이나 얼음절편(Ice chip, -4~-1℃)을 사용하는 방법보다 더 우수함을 입증할 수 있었다.

REFERENCES

- Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Hypothermic arrest and potassium arrest: metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. *Circ Res* 36:481, 1975.
- Kugelberg J, Hagerdal M, Carlsson C. Myocardial protection during heart surgery: an experimental evaluation of normothermic and hypothermic cardioplegia. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 13:47, 1979.
- Bonchek LI, Olinger GN. An improved method of topical cardiac hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82:878, 1981.
- Speicher CE, Ferrigan L, Wolfson SK, Yalav EH, Rawson AJ. Cold injury of myocardium and pericardium in cardiac hypothermia. *Surg Gynecol Obstet* 114:659, 1962.
- Rosenfeldt FL. The relationship between myocardial temperature and recovery after experimental cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84:656, 1982.
- Tyers GFO, Morgan HE. Isolated heart perfusion techniques for rapid screening of myocardial preservation methods. *Ann Thorac Surg* 20:56, 1975.
- 이중국, 최형호. 흰쥐의 심장을 이용한 Modified isolated working heart perfusion technique. *대한흉부의 과학회지* 13:338 1980.
- 이중국. Cardioplegic solution의 심근보호효과에 관한 실험적 연구. *대한흉부의 과학회지* 13:321, 1980.
- Buckberg GD, Brazier IR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 73:87, 1977.
- Urschell HC, Greenberg JJ, Hufnagel CA. Elective cardioplegia by local cardiac hypothermia. *New Engl J Med* 261:1330, 1959.
- Heimbecker RO, Lajos TZ. Ice-chip cardioplegia. *Arch Surg* 84:148, 1962.
- Flaherty JT, Schaff HV, Goldman RA, Gott VL. Metabolic and functional effects of progressive degrees of hypothermia during global ischemia. *Am J Physiol* 236:H839, 1979.
- Tyers GFO, Williams EH, Hughes HC, Todd GJ. Effect of perfusate temperature on myocardial protection from ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 73:766, 1977.
- Shragge BW, Digerness SB, Blackstone EH. Complete recovery of the heart following exposure to profound hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 81:455, 1981.
- Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemia. The development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation* 54:193, 1976.
- Harlan BJ, Ross D, Macmanus Q, Knight R, Luber J, Starr A. Cardioplegic solutions for myocardial protection: analysis of hypothermic arrest, potassium arrest and procaine arrest. *Circulation* 58: Suppl 1:114, 1978.
- Hufnagel CA, Conrad PW, Schanno J, Pifarre R. Profound cardiac hypothermia. *Ann Surg* 153:790, 1961.
- Flameng W, Van der Vusse GJ, Borgers M. Methods for assessing preservation techniques: Invasive methods. In: Levitsky S, Engelman RM, eds. A textbook of clinical cardioplegia. Mt. Kisco, New York: Futura, 1982.
- Chen YF, Lin YT. Comparison of blood cardioplegia to electrolyte cardioplegia on the effectiveness of preservation of right atrial myocardium: mitochondrial morphometric study. *Ann Thorac Surg* 39:134, 1985.