

## 심정지액의 oxygenation이 심근보호에 미치는 영향\*

강 면 식\*\* · 조 재 민\*\* · 장 병 철\*\* · 조 범 구\*\*

- Abstract -

### The Effect of Oxygenated Crystalloid Cardioplegia for Myocardial Protection \*

Meyun Shick Kang, M.D.", Jae Min Cho, M.D.",  
Byung Chul Chang, M.D.", Bum Koo Cho, M.D."

Current methods of myocardial protection has been improved with cardioplegia and hypothermia.

We compared St. Thomas hospital cardiopleic solution without oxygenation(Group I), with oxygenation(Group II) and with oxygenation with filter(Group III) under isolated working heart model.

Heart rate recovery was more significantly improved in Group II than Group I after 15 minutes of recovery time ( $p < 0.05$ ).

Maximal systolic pressure shows no difference as it increases with time.

Cardiac outputs were not different between groups.

Recovery time was shorter significantly in group II and group III than group I ( $p < 0.05$ )

Use of filter showed no difference.

As a conclusion, oxygenated cardioplegic solutions improves ability to protect the heart against ischemia and it is manifested by improved recovery time and heart rate.

**Key words :** Oxygenated crystalloid cardioplegia

### I. 서 론

심장수술시 필연적인 허혈성 심정지는 심근 손상을 유발하게 되는데 심정지시 허혈 상태에서부터 심근을 보호하기 위해 심정지액 관류법과 국소냉각법이 이용되고 있다. 심정지시 이용되고 있는 심정지액의 적절한 조성은 심근 손상을 감소시키기 때문에 수술 후 회복에 중요한 요인이 되고 있으며 많은 연구가 진행되고

있다.

최근 심정지액의 연구에서 oxygenation이나 첨가제를 혼합함으로써 심근보호를 높이고자 하는 노력이 계속되고 있다. 심근보호는 허혈상태동안 심근세포의 high energy-phosphate를 유지하는 것과 대사요구량을 감소시킴으로써 얻을 수 있는데 심정지액에 oxygenation을 한 연구에서 허혈상태의 심정지동안 심근의 adenosine Triphosphate 와 creatine에 영향을 미친다는 것을 보고하였다<sup>1,2,3)</sup>.

Steinberg JB<sup>1)</sup>등에 따르면 oxygenation은 허혈성 심정지동안 lactate생성을 감소시키고 high-energy phosphate 와 glycogen 보존을 향상시켜 허혈성 수축

\*본 연구는 1983년도 연세대학교 의과대학 교수연구비로 이루어졌음.

\*\*연세대학교 의과대학 흉부외과학교실

\*\*Department of thoracic and cardiovascular Surgery, Yonsei University College of Medicine

을 예방하고 기능 회복을 향상시킨다고 하였다.

본 연구는 St. Thomas' Hospital cardioplegic solution을 이용하여 심정지액의 oxygenation이 심정지 후 심근의 회복에 얼마나 영향을 미치는지를 흰쥐의 적출 심장을 이용해 비작업성 및 작업성 관류장치에 연결하여 심정지 전후의 혈액학적 변화를 비교 연구하였다.

## II. 실험방법

실험은 280-400gm 사이의 Wistar종 흰쥐 30마리를 이용하였다. 실험군은 3군으로 나누어 Group I은 대조군으로 St. Thomas' Hospital cardioplegic solution만으로 심정지를 유도하였고 Group II는 연구군으로 cardioplegic solution을 oxygenation하여 PO<sub>2</sub>를 400mmHg이상 유지하여 관상동맥으로 주입하였고 Group III는 다른 연구군으로 oxygenated cardioplegic solution을 관상동맥에 주입시 0.2um filter를 통과하도록 하였다. 심정지액의 oxygenation은 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>의 혼합가스를 이용하였으며 주사바늘을 통해 심정지액에 주입하여 기포를 형성하도록 하였다.

본 실험에 이용된 관류장치의 모형은 Langendorff에 의해 고안된 비작업성 관류장치와 Neeley에 의해 고안된 작업성 관류장치를 동시에 이용할 수 있게 고안되었다<sup>4-7)</sup>.

관류장치에 유입되는 모든 관류액은 0.45um filter를 통하여 여과하게 하였다. 대동맥관을 통해 유입되는 관류액의 압력은 80mmHg를 유지하였으며 좌심방

을 통해 유입되는 관류액의 압력은 15-16mmHg를 유지하였다. 심정지액은 40mmHg의 압력으로 유입되도록 하였다. 각 부위의 압력은 모니터 상 나타나는 수치를 각 부위의 높이를 조절함으로써 정하였다.

실험에 이용된 관류액은 Krebs-Henseleit buffer solution을 사용하였으며 실험동안 온도는 37.5°~37.8°가 유지되도록 하였다. 온도 조절은 관류액이 통과하는 관 주위에 water Jacket을 설치하여 더운물이 통과하도록 하였으며 대형수조와 가열기를 이용하였다.

표1. Krebs-Henseleit Buffer solution의 조성

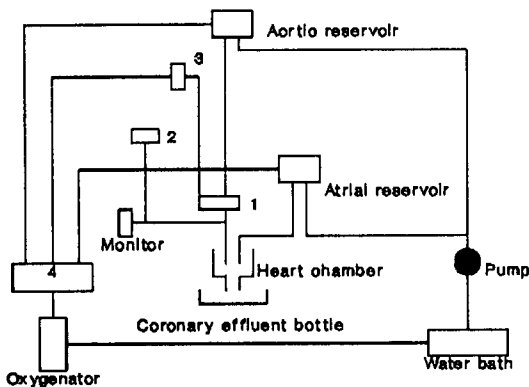
조 성 물	mM/L
NaCl	118.0
KCl	4.7
CaCl <sub>2</sub> , 2H <sub>2</sub> O	2.5
MgSO <sub>4</sub> , 7H <sub>2</sub> O	1.2
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1.2
Na <sub>2</sub> EDTA	0.5
NaHCO <sub>3</sub>	25.5
Glucose	11.1

## III. 실험과정

실험장치와 관류액의 점검이 끝나면 쥐의 마취를 시작하였다. 쥐의 마취는 entobar를 300mg/kg사용하여 복강내로 주입하였으며, 마취 후 미부 정맥을 통해 Heparine 500u/kg을 주입하였다. 쥐의 양쪽 costochondral junction을 절개한 후 심장과 폐장을 적출한다. 적출된 심장을 4° C Krebs-Henseleit 용액에 담구어 일시적으로 심정지를 유도한 후 양쪽 폐정맥을 결찰하여 폐를 떼어낸다. 지방조직과 흉선을 심장에서 제거한 후 폐동맥을 절개하여 관류액이 관상동맥 순환 후 배출될 수 있게 하여준다.

대동맥관을 대동맥에 삽입한 후 관류액이 들은 주사기를 통해 공기를 제거한 후 대동맥관을 비작업성 관류장치에 연결한다. 관류액을 80mmHg 압력으로 대동맥을 통해 역류순환시켜 비작업성 역류 순환을 시작한다.

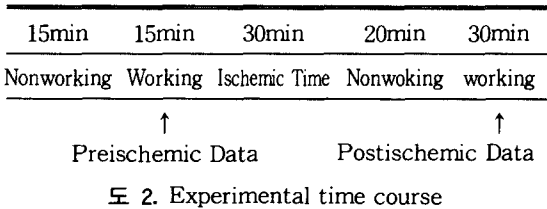
이때 좌심방을 절개하여 좌심방관을 삽입한후 작업성 관류를 할 수 있도록 장치에 연결한다. 모든 장치의 연결이 끝나면 비 작업성 심장순환 15분, 작업성 심장순환 15분간하여 매 5분마다 심박동수, 혈압, 관류량, 대동맥 박출량을 측정한다. 작업성 심장 순환이 끝



도 1. Modified Langendorff Isolated Working Heart Model

1. Elasticity chamber
2. Cardioplegic solution
3. Aortic overflow
4. Reservoir

나면 심장으로 가는 모든 관류액의 흐름을 막고 심장 지역을 대동맥관을 통해 40mmHg 압력으로 주입하여 심정지를 유도하였다. 심정지액은 4° C로 냉각되었으며 15cc/kg양을 90-120초 동안 주입하였다. 심정지는 정상체온하에서 30분간 시행하였으며 다시 대동맥관을 통해 재관류하여 비작업성 심장순환을 시작하였다. 관류액을 재관류 시킨후 심박동이 규칙적으로 돌아올때까지 시간을 측정하여 회복시간을 비교하였다. 심정지후 비작업성 심장순환을 20분 하였고, 작업성 심장 순환을 30분간하여 매 5분마다 심박동수, 혈압, 관류량과 대동맥 박출량을 측정하였다. 실험이 끝난 후 심장의 건조중량을 측정하였다.



#### IV. 실험결과

실험은 Group I이 10마리, Group II가 10마리, GroupIII가 10마리 이용되었다.

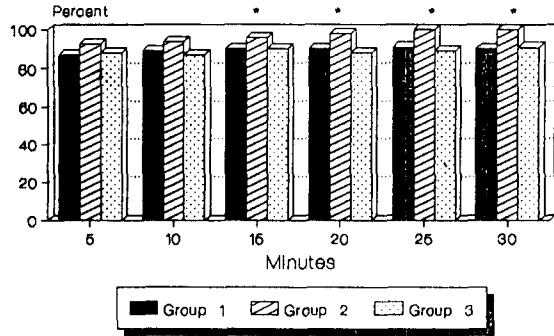
실험군에서 기준치 작성시 심박동수가 분당 240회 이상이고, 작업성 관류시 최대 대동맥 수축기압이 90mmHg이상이면서 대동맥 박출량을 유지하는 것만을 선택하였다.

심정지후 심기능의 평가는 심정지전 작업성 관류 15분대의 것을 기준으로 하여 회복률을 비교하였다. 본 실험의 결과에 대한 통계학적 분석은 annova를 이용했으며, 통계학적 유의성은 유의도 0.05이하일때 의의를 인정했다.

##### (1) 심박동수

심박동수의 시간에 따른 회복율은 처음 5분과 10분에서는 Group간에 통계적 유의성이 나타나지 않았지만 15분 이후부터는 Group II가 Group I에 비해 높은 회복율을 보여 30분에는 Group II가 99.7±5.5%, Group I이 89.9±4.3으로 높은 회복을 보였다(도 3).

Percent recovery



\* p < 0.05 between Group 1 and Group 2

도 3. Heart Rate

##### (2) 최대 대동맥압

대동맥압은 수축기 압력을 비교하였다. 시간에 따른 회복율은 모든 Group에서 증가를 보이지만 Group간에 통계적 차이는 없었다(도 4).

##### (3) 심박출량/ 건조중량

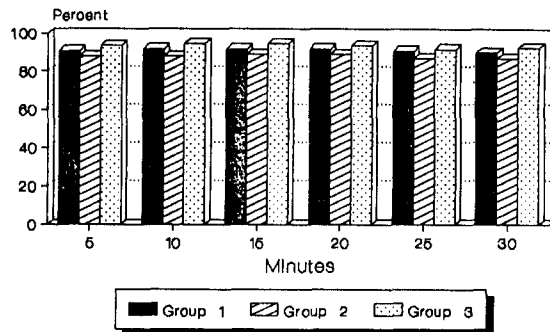
심박출량은 관류량과 대동맥박출량을 합산하여 계산하였고 이 값을 건조중량으로 나눈 값을 Group간에 비교하였다. 모든 Group에서 시간에 따른 통계적 차이는 없었다(도 5).

##### (4) 회복속도

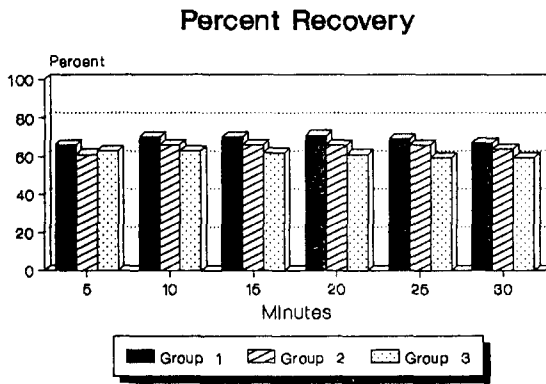
회복속도는 허혈성 심정지 후 재관류하여 심박동수가 규칙적으로 회복될때까지의 시간을 측정한 것으로 Group간에 차이를 관찰할 수 있었다.

Group I은 58.5±29.9, Group II는 34.3±95.6으로

Percent Recovery



도 4. Blood Pressure



도 5. Cardiac Output / Dry weight

표 2. Comparison of The Recovery Time After Reperfusion

	Recovery time(sec)
Group I	58.5±29.9
Group II	34.3± 8.0*
Group III	38.7±15.6*

\*P<0.05

Group II 및 Group III가 Group I에 비해 회복속도가 빠른것을 알 수 있었다(표 2).

## V. 고 찰

심장수술이 시작된 이래로 심근보호에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다. 심근보호에 대한 발달은 단순한 심장질환에서 부터 복잡한 심장 기형에 이르기까지 수술을 가능하게 하였다.

현재 심근보호법은 크게 두가지로 심정지액 관류법과 저체온법이 있으며 저체온법이 보다 더 효과적이라는 것은 Hearse DJ. 등에 의해 이미 보고된 바 있다<sup>8, 13)</sup>.

본 연구는 심정지액 관류법의 효과를 높이기 위한 실험방법으로 심정지액에 Oxygenation함으로써 심근보호에 대한 효율성을 알아보기 위해 시행되었다.

S.J.M.Ledinghan<sup>9)</sup> 등에 따르면 심정지액의 Oxygenation에 대한 실험을 하여 심기능의 지표인 대동맥 박출량, 심박출량, dp/dt와 관류량등의 회복률이 Oxygenation하지 않은 심정지액을 사용했을때 보다 높게 나온것을 관찰하였고 Creatine Kinase의 유출량도 낮게 나온것을 관찰하였다. Coetzee A.<sup>10)</sup> 등은 심정지

액을 Oxygenation함으로써 허혈성 심정지 동안에 심근의 adenosion triphosphate와 Creatine Kinase의 보존효과가 우수하여 재관류시 심기능을 향상시킨다고 보고하였다. 허혈성 심정지 동안에는 고에너지인 ATP나 CP가 시간에 따라 소모가 되며 심근세포는 anaerobic process를 통한 심근의 basal metabolic demand를 충족시키지 못하여 재관류시 심기능의 저하를 초래한다.

심정지액의 Oxygenation에 대한 다른 보고로 Martin<sup>11)</sup> J.Lynch 등은 쥐의 적출심장을 통한 관류실험에서 Oxygenated cardioplegia, nonoxygenated cardioplegia와 Oxygenated physiologic solution의 비교 실험결과 Oxygenation에 의한 차이를 발견할 수 없었다. 심정지액을 Oxygenation하는데 가장 문제점은 gas emboli의 위험성을 항상 내재하고 있기 때문에 이를 방지하는데 신경을 써야하며 이를 배제한다면 Oxygenation에 의한 효과가 더 향상 될 것이다<sup>12)</sup>.

심정지액의 Oxygenation에 대한 보고로 Robert M. Bidenhaner 등의 발표에 따르면 심기능과 high energy phosphate의 보존 뿐 아니라 재관류후 심근 세포의 미세구조의 변화에도 차이를 나타내었다 한다. Nonoxygenated cardioplegia를 받은 심장의 심근세포는 현저한 mitochondrial swelling, crystall disruption, early myofibrillar damage와 세포내 부종등이 관찰되었고 Oxygenated cardioplegia를 받은 심장의 심근세포에서는 이런 허혈성 손상이 관찰되지 않았다.

이와같이 대다수의 보고에 따르면 Oxygenation의 효과의 우수성을 보고하고 있으며 본 실험에서는 Oxygenated cardioplegia를 쓴 Group에서 다소 우수한 결과를 보이지만 통계학적 의의를 갖는 것은 심박동수와 재관류후 회복시간에 있어서 차이를 보였을 뿐이다. 심정지액에 대한 연구는 Oxygenation이외에도 칼슘길항제나 스테로이드등을 첨가함으로써 심근보호 효과를 향상시키려는 실험이 보고되고 있다<sup>14-18)</sup>.

즉 이런 약제를 첨가함으로써 관혈관 확장, 심근수축력의 증가나 세포막 안정의 효과를 얻을 수 있다한다. 심근보호법은 원칙적으로 심근세포의 대사요구량을 감소시키고 high energy phosphate의 저장을 유지하는 것으로 심정지 자체가 심장의 대사요구량을 감소시킬 수 있다.

현재 실험에 이용된 crystalloid cardioplegia에 의한

것 이외의 Blood cardioplegia를 이용한 시험에서 이것의 우수성이 보고되고 있다<sup>19-24</sup>.

즉 Blood cardioplegia는 산소와 대사물을 심근세포에 공급함으로써 High energy phosphate 합성을 유지시킬 수 있으며 탁월한 완충작용을 갖고 있기 때문에 심근보호 효과가 우수하다한다. 그러나 낮은 온도에서는 혈액색소에 대한 산소해리가 감소하고 점액성의 증가로 저온에서는 제한점이 있다 하겠다.

Blood cardioplegia 는 저온에서 점액성이 증가하여 crystalloid cardioplegia solution만큼 분포가 되지 못하여 15° C이하의 온도에서 사용시 제한이 있는 것으로 알려져 있으나 다른 보고에서는 차이가 없는 것으로 보고하기도 한다<sup>25</sup>.

앞으로는 말기 심장질환에 대한 심장이식 분야에 있어서도 이식 심장의 보호에 대한 연구가 있어야 하겠고, 심정지 동안의 에너지 소모 방지 뿐만 아니라 에너지를 공급 해주는 방법에 대해서도 연구 노력이 되어야 하겠다.

#### IV. 결 론

심장질환에 대한 치료로 개심술이 정착된 이래로 허혈성 심정지로 유발되는 심근의 불가역적 변화의 발생을 최소화 하고 심기능의 보존을 위한 방법이 계속 연구되어 왔다.

본 실험은 허혈성 심정지시 심근 보호를 목적으로 사용되고 있는 심정지액에 Oxygenation함으로써 심기능의 차이를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 심정지 전후의 혈액학적 기능의 회복율을 비교한 결과 심박동수만이 Group I에 비해 Group II에서 통계학적으로 유의한 차이가 있었다.

2. 심정지후 재관류시 자발적 박동의 회복까지 시간을 비교한 결과 Group II 및 Group III에서 통계적으로 유의있게 빠른 회복속도를 보였다.

3. Group II 및 Group III에서의 여과지 사용에 따른 회복율의 차이는 없었다.

#### REFERENCES

- Steinberg JB ; Doberty. NE ; Munfakh NA ; Geffin GA ; Hoaglin DC ; Denerberg AG ; Daggett WM ; *Oxygenated Cardioplegia : the metabolic and functional effects of glucose and insulin. Ann thorac surg 1991 Apr.(5)(4). 620-9*
- Wit-Ld. *Requirements of the isolated rat heart during hypothermic cardioplegia. : Effect of oxygenation on metabolic and functional recovery after five hours of arrest. J-Thorac Cardiovasc surg. 1988, 95(2) : 310-20.*
- Peibel DK, rovetto MJ. *Myocardial ATP Synthesis and Mechanical function following oxygen deficiency. American physiological society. 1978, 620-624.*
- 이종국, 최형호. 흰쥐의 심장을 이용한 Modified Isolated Working Heart Perfusion Technique. 대한 흉부외과 학회지. 1980, 13 : 338-345.
- 이종국. Cardioplegic Solution의 심근보호 효과에 관한 실험적 연구. 대한 흉부외과 학회지. 1980, 13 : 321-337.
- Tyers, G.F.O. and Morgan, HE. ; *"Isolated heart perfusion technique of rapid screening of myocardial preservation method ; Ann. Thorac. surg., 1975, 20 : 56-65.*
- Neeley, J.R., Rovetto, M.J., Whitmer, J.T., and Morgan, H.E ; *Effect of ischemia on function and metabolism of the isolated working rat heart. Ann. J.phycolo. 1975, 225 : 651-658.*
- Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. *Hypothermic arrest and potassium arrest : Metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. Cir Res. 1975, 36 ; 481.*
- Ledingham SJM, Braimbridge MV, Hearse DJ. *Improved myocardial protection by oxygenation of the St. Thomas Hospital cardioplegic solution : Studies in the rat. J Thorac Cardiovasc Surg. 1988, 95 : 103-11.*
- Coetzee A, kotze J, Louw J, Lochner A. *Effect of oxygenated crystalloid cardioplegia on the functional metabolic recovery of the isolated perfused rat heart. J Thorac Cardiovasc Surg 1988, 91 : 259-269.*
- Lynch MJ, Bove EL, Zweng TN, Fox MH, Bolling SF, Gallagher KP. *Protection of the Neonatal Heart following Normothermic Ischemia : A Comparision of oxygenated saline and oxygenated versus nonoxygenated cardioplegia. Ann Thorac Surg 1988, 45 : 650-655.*
- Bodenhamer RM, DeBoer LWV, Geffin GA, Okeefe DD, Fallon JT, Aretz TH, Haas GS,

- Daggett WM. Enhanced myocardial protection during ischemic arrest : *oxygenation of a crystalloid cardioplegic solution*. *J Thorac Cardiovasc surg* 1983, 85 : 769-780.
13. 최종범, 송인기, 이재성, 최순호, 문영희. 흰쥐의 적출된 심장에서 허혈성 심정지시 국소 냉각법이 심근 보호에 미치는 영향. 대한 흉부외과 학회지 1988, 21 : 231-239.
  14. 이길로, 김규태. 적출활동심장에서 Prostacyclin의 심근보호 효과. 대한 흉부외과 학회지 1987, 20 : 640-654.
  15. 유시원, 임진수, 최형호, 장정수, 이종국. Methylprednisolone을 첨가한 GIK용액의 심근보호 효과에 관한 실험적 연구. 대한 흉부외과 학회지 1984, 17 : 574-586.
  16. 박표원, 정상현, 조재일, 안재호, 이종기. Verapamil 심정지액의 심근보호 효과에 관한 실험적 연구. 대한 흉부외과 학회지 1986, 19 : 217-224.
  17. 유시원, 최형호, 장정수, 이종국. Steroid를 첨가한 cardioplegic solution의 심근보호 효과에 관한 실험적 연구. 대한 흉부외과 학회지 1984, 17 : 564-573.
  18. Clark RE, Christlieb IY, Ferguson TB, Weldon CS, Marbarger JP, Biello DR, Roverts R, Ludbrook PA, Sobel BE. *The first American clinical trial of Nifedipine in cardioplegia ; A report of the first 12 month experience*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989, 98 : 1056.
  19. Illes RW, Silerman NA, Krukenkamp IB, YusenRD, Douglas Chausow DD, Levisky S. *The efficacy of blood Cardioplegia is not due to oxygen delivery*.
  20. Feindel CM, Tait GA, Wilson GJ, Klement P, MacGregor DC. *Multidose Blood Versus crystalloid Cardioplegia*. *J Thorac cardiovasc surg* 1984, 87-585-95.
  21. Catnella FP, Cunningham JN, Spencer FC. *Myocardial protection during prolonged aortic cross-clamping : comparison of blood versus crystalloid cardioplegia*. *J Thorac cardiovasc surg* 1984 ; 88 : 411-23.
  22. Fverson LIG, Young JN, Ennix CL, et al. *Myocardial protection : a Comparison of cold crystalloid cardioplegia*. *J Thorac cardiovasc surg*. 1983 ; 87 : 509-16.
  23. Chea YF, Lin YT. *comparison of blood cardioplegia to electrolyte cardioplegia on the effectiveness of preservation, mitochondrial morphometric study*. *Annthotac surg* 1985 ; 39 : 134-8.
  24. Lidd JE, Barner HB, Pennihngton DG, et al. : *Intraoperative myocardial protection : a comparison of blood and asanguineous cardioplegia*. *Ann Thorac surg*. 1985 ; 39 : 125-33.
  25. Robert a. Axford-gatley, MSC, Gregory J. Wilson, MD, and Christo ; her M. Feindel, MD, : *Comparison of blood Based and asanguineous cardioplglc solutions adminstered at 4° C ; an ultrastructural morhometric study in the dog*. *J. Thorac cardiovasc surg*, 1990 ; 100400-9.