

질식사한 흰 쥐 심장의 기능평가

조준용* · 허동명* · 전상훈* · 장봉현* · 이종태* · 김규태*

=Abstract=

Cardiac Function of Asphyxiated Rat Hearts

Joon Yong Cho, M.D.*, Dong Myung Huh, M.D.*, Sang Hoon Jheon, M.D.*,
Boong Hyeun Chang, M.D.*, Joong Tae Lee, M.D.*, Kyu Tae Kim, M.D.*

The donor pool for heart transplants is severely limited and there is still a legal problem of brain death. This study assessed the function of hearts "absolute anoxic" for ten minutes after asphyxia by perfusing the hearts on a Langendorff apparatus for 45 minutes with Krebs-Henseleit buffer at 37°C at 80 cm H₂O.

Forty isolated rat hearts were divided into four groups. Ten control hearts (group 1) were perfused on the circuit without intervening ischemia. Ten hearts (group 2) were harvested, quickly flushed with 5cc of cold University of Wisconsin solution, and stored in the same cold solution for 4 hours. Ten hearts (group 3) were excised, quickly flushed with 5 cc of cold Stanford cardioplegic solution and stored in cold saline solution for 4 hours. Ten asphyxiated hearts (group 4) had warm ischemia for ten minutes and were perfused with 5cc of cold Stanford cardioplegia containing 7,500 units of urokinase to dissolve intravascular clots, and stored in cold saline solution for 1.5 hours.

Time of spontaneous defibrillation (TSD) after perfusion was significantly longer in group 2, group 3 and group 4 than in group 1. TSD in group 3 and group 4 was significantly longer in comparison to that of group 2. Left ventricular developed pressure (LVDP) at 15 minutes was significantly lower in group 3 and group 4 than in group 1 and group 2. In group 4, LVDP at 30 minutes and 45 minutes was significantly lower compared with that in group 1.

In conclusion, asphyxiated rat hearts which had absolute anoxia for 10 minutes after asphyxia showed relatively satisfactory cardiac function.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 29: 255-62)

Key words : 1. Organ preservation
2. Heart function

서 론

사람에서 심장이식수술이 1967년 남아공화국의 Chris-

tiaan Barnard¹⁾에 의해 최초로 성공된 이래, 수술 수기의 발달, 면역 억제제의 개발 및 수술 후 환자관리의 발전 등으로 심장이식수술 후의 생존율이 크게 향상되어, 심장이

* 경북대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Kyungpook National University, Taegu

† 본 논문은 제 26 차 대한흉부외과학회 추계학술대회에서 구연한 것임.

논문접수일: 95년 9월 5일 심사통과일: 95년 10월 4일

통신저자: 조준용, (700-412) 대구광역시 중구 삼덕동 2가 50, Tel. (053) 420-5661, Fax. (053) 426-4765

Table 1. Composition of cardioplegic solutions

Component	Stanford	UW
Sodium (mmol/L)	30	29
Potassium (mmol/L)	30	125
Bicarbonate (mmol/L)	30	
Glucose (gm/L)	50	
Mannitol (gm/L)	12.5	
Hydroxyethyl starch (gm/L)		50
Lactobionic acid (mmol/L)		100
Potassium phosphate (mmol/L)		25
Magnesium sulfate (mmol/L)		5
Raffinose (mmol/L)		30
Adenosine (mmol/L)		5
Glutathione (mmol/L)		3
Allopurinol (mmol/L)		1
Dexamethasone (mg/L)		16
Regular insulin (U/L)		40
Osmolality (mOsm)	430	320
pH	7.8	7.4

Table 2. Composition of Krebs-Henseleit buffer solution

Component	mmol/L
NaCl	118.0
KCl	4.7
CaCl ₂	1.2
KH ₂ PO ₄	1.2
MgSO ₄	1.2
NaHCO ₃	25.0
Glucose	11.0
pH (5 vol. % CO ₂)	7.4

식수술이 성공리에 시행되고 있다. 1990년에 미국의 여러 병원을 대상으로한 대단위 조사 결과에 의하면, 수술 후 1개월, 1년, 2년 생존율이 각각 93%, 84%, 83%로 보고되고 있다²⁾. 최근 국내에서도 심장이식수술에 대한 관심이 높아지고 있으며 심장이식수술의 성공사례가 발표되었다³⁾.

심장이식시 심기능이 유지된 심장을 제공받아야 하므로, 공여심장의 획득은 뇌사 상태에 빠진 환자의 장기를 이용하고 있는데, 공여 가능한 환자의 심장 이용율은 실제로는 약 50% 가량 된다고 보고되고 있다⁴⁾. 그 이유는 환자 가족의 승낙을 받아야 하고, 승낙을 득하여도, 원거리 공여자로부터 획득한 심장을 사용할 경우, 이식이 되기까지 장시간 안전하게 보존해야 하는 시간적 제한이 있기 때문이다. 또한 뇌사에 대한 법제정이 되지 않은 나라에서는, 뇌사문제를 극복하기 위하여 많은 연구가 진행되고 있다.

본 연구는 죽음의 두 양상 즉, 실혈사와 질식사중 심근 허혈의 손상정도가 더 심한 것으로 알려진 질식사 모형을 택하고⁵⁾, 질식 10분 이내 모든 동물의 심정지가 일어난다는 사실⁶⁾과 특별한 처치나 조건의 변화 없이는, 심근의 온난허혈시간이 15분을 초과하면 불가역적인 심근손상이 발생한다는 보고⁷⁾에 근거하여, 쥐를 기도압박으로 질식사시켜 심정지가 일어난 후, 10분 지나서 심장을 적출한 질식사 심장의 기능을, 허혈손상을 주지 아니한 대조군의 심장 기능과 비교하고 아울러, 통상의 저온침적법인, 스탠포드

심정지용액 (Stanford cardioplegic solution)을 주입 후 생리식염수에 저장한 군의 심기능과도 비교하였다. 그리고 보다 향상된 심보존용액으로 알려진, 위스콘신대학용액 (University of Wisconsin solution)을 심정지용액과 심보존용액으로 사용한 군의 심기능과 비교하여, 질식사한 심장의 기능을 평가하므로써, 즉시 사망자의 심장을 이식용으로 활용할 수 있는가에 대한 답을 얻고자, 본 기초실험을 수행하였다.

대상 및 방법

1. 실험재료

본 실험에서는 몸무게 220~300gm의 Sprague-Dawley계 흰 쥐 40마리를 암수 구별없이 사용하였다. 위스콘신대학용액은 상품명인 ViaSpan인, 듀폰제약회사의 Belzer UW 용액을 사용하였고, 이 용액을 사용시, 인슐린 40단위와 텍사메사존 16mg을 첨가하였다. 정질심정지용액인 스탠포드용액과 Krebs-Henseleit완충액은 연구자가 Table 1 및 Table 2와 같이 제조하여 사용하였다. 혈전용해제로는 녹십자사의 유로키나제 (urokinase)를 사용하였다.

2. 실험방법

실험설계: Sprague-Dawley계 흰 쥐를, 다음과 같이 4군으로 분류하여 실험을 시행하였다 (Fig. 1). 제1군(10마리)은 대조군으로, 개흉하여 심장을 적출하여 즉시 관류장치에 연결하였고, 제2군(10마리)은 위스콘신대학용액 저장군으로, 심장적출 후 Belzer UW용액을 심정지용액으로 관상동맥에 5cc 주입하고, 4℃ 동일 용액에 4시간 저장한 후 관류장치에 연결하였다. 제3군(10마리)은 스탠포드심정지용액-생리식염수 저장군으로, 심장적출 후 스탠포드심정지용액 5cc를 관상동맥에 주입하고, 4℃ 생리식염수에 4시

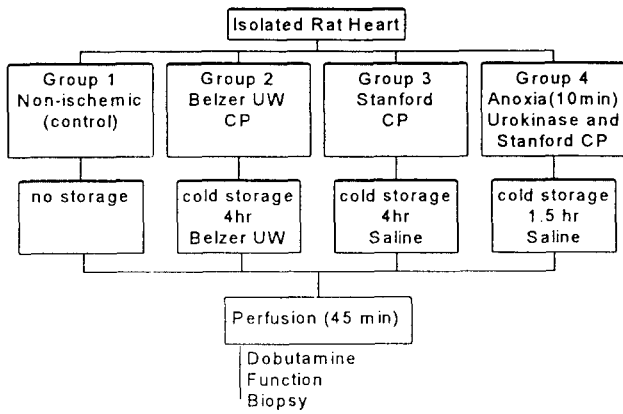


Fig. 1. Experimental design (UW = University of Wisconsin solution; CP = cardioplegia).

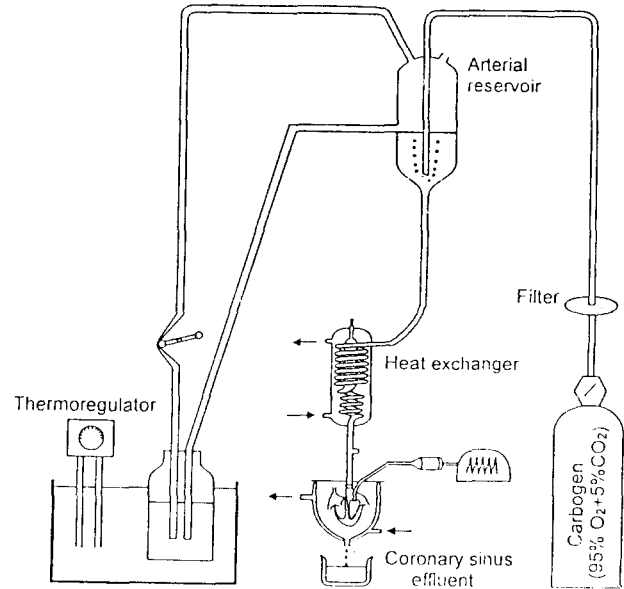


Fig. 2. Diagram of the isolated heart perfusion circuit. The heart is perfused at a constant perfusion pressure of 80cmH₂O with oxygenated Krebs-Henseleit buffer solution.

간 저장한 후 관류장치에 연결하였고, 제4군(10마리)은 질식사군으로, 기도압박으로 질식사시켜 심정지가 일어난 후 10분 지나서 심장을 적출하고, 유로키나제 7500단위를 섞은 스탠포드심정지용액 5cc를 관상동맥에 주입하고, 4℃ 생리식염수에 1.5시간 저장한 후 관류장치에 연결한 군이다.

실험용 흰 쥐는 체중 1Kg당 20mg의 sodium pentobarbital을 복강내 주입하여 전신마취를 시킨 후 수술대에 고정시키고, 체중 1Kg당 헤파린 (heparin) 500단위를 제1군, 제2군, 제3군에서는 대퇴정맥에 주사하고 즉시 개흉하였고, 제4군에서는 헤파린을 주사하지 않고 기도압박으로 질식사시켜, 심정지가 일어난 후 10분이 지나서 개흉하였다. 개흉 후, 적출한 심장을 4℃의 생리식염수에 담군 후, 각 군을 상기와 같이 정해진 방법에 따라 처리 후, 체외관류장치에 연결하여 80cmH₂O의 압력으로 45분간 관류하였다. 관류 중인 심장의 좌심방을 통하여 콘돔으로 만든 latex balloon을 좌심실에 넣고, 좌심실내의 풍선을 적당히 팽창시켜 좌심실의 이완기 압력이 10mmHg되었을 때의 좌심실압을 기록하였고, 관류 45분에 관 관류액을 모아서 creatine kinase-MB 동위효소(이하 CK-MB)를 측정하였다. 실험이 끝난 심장은 체외관류장치에서 분리하여 심장무게를 측정하여 이것을 비건조무게로 하였고, 그리고 심장을 건조기에 넣어, 100℃에서 24시간 건조시킨 후 무게를 측정하여 건조무게로 하였다.

실험모형: 본 실험에서 사용한 적출심장의 관류장치는, Langendorff에 의하여 고안된 비작업성 역관류 모형으로 만들어 사용하였다(Fig. 2). 관류용액은 Krebs-Henseleit완충액으로, Milipore사의 구멍크기가 0.45m인 여과지에 여

과하여 전 회로를 충전하였으며, carbogen(산소와 이산화탄소를 95%와 5%의 비율로 섞은 혼합기체)을 가스필터를 거쳐 관류액 동맥저장실(arterial reservoir)로 유도하여 관류액을 산화시켰다. 산화된 관류액을 대동맥관에서 반복 가스 분석을 하여, 산소분압이 500mmHg 이상, 이산화탄소 분압은 35~42mmHg가 되게하고, 관류액의 pH는 7.38~7.42의 범위가 되도록 적정 조절하였다. 동맥저장실과 심장보온실 사이에 열교환기를 설치하고, 여기에 Fisher Scientific사의 등온순환기(Isotemp constant temperature circulation Model 8000)로 37℃ 물을 순환시켰으며, 아래에 위치한 심장보온실의 외벽에도 이 순환기로 37℃ 물을 순환시켜 항온상태를 유지하였다. 저수조에 담긴 관류액은 펌프를 사용하여, 80cmH₂O의 압력을 유지하도록 상부에 위치한 동맥저장실로 유도시켰고, 여기서 산화가 이루어진 관류액은 열교환기를 거쳐 심장보온실내에 위치한 동맥관에 관류되도록 하였다.

관찰사항: 심장의 기능적 평가는, 관류 후 15분, 30분, 45분에 각각 심박동수, 관 관류량, 좌심실내압을 측정하였는데, 관 관류량은 분당 관 관류 유출량을 심장의 건조무게로 나누어 표시하였고, 좌심실내압(left ventricular developed pressure)은 좌심실내에 위치한 풍선을, 이완기 압력이 10mmHg되게 팽창시킨 뒤, 압력변환기에 연결하여 polygraph(Model 7 series, GRASS Instruments, Quincy.

Table 3. Spontaneous defibrillation time

Group	Time (sec)
I	4 ± 1
II	56 ± 12 ^a
III	214 ± 49 ^{ab}
IV	202 ± 37 ^{ab}

Data are expressed as mean ± standard error of the mean

^ap < 0.05 versus group I.

^bp < 0.05 versus group II.

Table 4. Heart rate (beats/min)

Group	Perfusion		
	15 min	30 min	45 min
I	247 ± 10	243 ± 12	240 ± 11
II	244 ± 10	240 ± 10	239 ± 8
III	247 ± 14	242 ± 13	240 ± 10
IV	246 ± 11	241 ± 10	240 ± 10

Data are expressed as mean ± standard error of the mean

Mass., U.S.A.)를 통해 기록한, 수축기압과 이완기압의 차이이다. 그리고 관류 45분 때에 심박동수, 관 관류량, 좌심실내압을 측정 한 후, 도부타민 5 μ g을 적출 심장이 연결된 대동맥관에 주입하고 심박동수와 좌심실압의 변화를 기록하였다.

심근의 CK-MB는 관류 45분 후 관 관류액을 모아 검사하였는데, Abbott Laboratories사의 IMX STAT DK-MB assay를 사용한 MEIA (microparticle enzyme immunoassay)법으로 측정하였다.

심근의 수분 함량은, 심기능 평가를 끝낸 후, 건조기에서 100 $^{\circ}$ C로 24시간 건조시키기 전, 후의 무게를 각각 비건조무게와 건조무게로 하여, 이들의 차이를 비건조무게로 나누어 표시하였다.

3. 통계분석

실험에서 얻은 자료는 평균 ± 표준오차로 표시하였고, 통계분석을 위하여 컴퓨터 프로그램 SAS (Statistical Analysis System)를 이용하였으며, 대조군 및 비교군 간의 유의성 검증은 T-검증하였다. p 값이 0.05 이하인 경우를 통계학적 유의성이 있는 것으로 처리하였다.

결 과

쥐로부터 적출한 심장을 실험계획에 따라 서로 다르게 조건을 주어 처리한 후 체외관류장치에 연결하여 각군의 심기능 및 미세구조물의 변화를 관찰, 기록, 분석하여, 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 심기능의 평가

자연 제세동시간: 적출 심장을 관류시켰을 때, 대조군은 즉시 심박동이 돌아왔으나 기타 군에서는 대부분 심실제동이 처음 얼마간 지속된 후 일정기간이 지나서 저절로 심

박동이 돌아왔다. 제1군은 4 ± 1초, 제2군은 56 ± 12초, 제3군은 214 ± 49초, 제4군은 202 ± 37초로 모두 대조군인 제1군에 비하여 자연 제세동시간이 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 제2군에 대해서 제3군, 제4군의 제세동시간이 유의한 차이를 보였으나 제3군과 제4군 사이에는 차이가 없었다 (Table 3).

심박동수: 관류 후 15분, 30분, 45분에서의 각군의 심박동수 (회/분)는 제1군에서는 247 ± 10, 243 ± 12, 240 ± 11이었고, 제2군은 244 ± 10, 240 ± 10, 239 ± 8이었고, 제3군은 247 ± 14, 242 ± 13, 240 ± 10이었다. 제4군은 246 ± 11, 241 ± 10, 240 ± 10으로 각 군간에 통계학적 차이는 없었다 (Table 4).

관 관류량: 적출 심장을 관류 후 15분, 30분, 45분에서의 1분간 관류액의 양을 건조무게로 나눈 관 관류량 (ml/min/gm dry wt.)은 제1군에서는 38.0 ± 2.9, 37.4 ± 2.1, 37.0 ± 3.3이었고, 제2군은 37.2 ± 2.0, 36.6 ± 3.1, 35.9 ± 2.0이었고, 제3군은 35.7 ± 2.2, 34.5 ± 2.3, 33.9 ± 2.0이었다. 제4군은 36.2 ± 3.2, 35.5 ± 2.4, 34.5 ± 2.2로 각 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 5).

좌심실내압: 관류 후 15분, 30분, 45분에 기록한 좌심실내압 (mmHg)은 제1군은 94 ± 6, 94 ± 6, 93 ± 7, 제2군은 90 ± 5, 88 ± 5, 86 ± 5이었고 제3군은 74 ± 4, 74 ± 4, 72 ± 5이었다. 제4군은 76 ± 4, 79 ± 6, 78 ± 6으로 대조군인 제1군에 비하여 제3군 및 제4군의 15분, 30분, 45분 좌심실내압이 통계학적으로 차이가 있었으며, 제2군에 비하여 제3군의 15분, 30분, 45분 및 제4군의 15분 값이 유의한 차이가 있었다 (Table 6).

심근의 수분함량: 제1군은 84.7%, 제2군은 85.4%, 제3군은 85.8%, 제4군은 85.6%로 제3군에서 다소 높게 나왔으나 유의한 차이는 없었다 (Table 7).

좌심실내압과 심박동수를 곱한 값: 관류 15분, 30분, 45분에 측정 한 심박동수와 좌심실내압을 곱한 값 (mmHg/

Table 5. Coronary flow (ml/min/gm dry wt.)

Group	Perfusion		
	15 min	30 min	45 min
I	38.0 ± 2.9	37.4 ± 2.1	37.0 ± 3.3
II	37.2 ± 2.0	36.6 ± 3.1	35.9 ± 2.0
III	35.7 ± 2.2	34.5 ± 2.3	33.9 ± 2.0
IV	36.2 ± 3.2	35.5 ± 2.4	34.5 ± 2.2

Data are expressed as mean ± standard error of the mean

Table 6. Left ventricular developed pressure (mmHg)

Group	Perfusion		
	15 min	30 min	45 min
I	94 ± 6	94 ± 6	93 ± 7
II	90 ± 5	88 ± 5	86 ± 5
III	74 ± 4 ^{ab}	74 ± 4 ^{ab}	72 ± 5 ^{ab}
IV	76 ± 4 ^{ab}	79 ± 4 ^a	78 ± 6 ^a

Data are expressed as mean ± standard error of the mean

^ap < 0.05 versus group I.

^bp < 0.05 versus group II.

min)은 제1군에서는 23,275 ± 1,186, 22,787 ± 1,391, 22,352 ± 1,526이었고 제2군은 21,927 ± 1,331, 20,998 ± 1,209, 20,489 ± 1,108이었다. 제3군은 18,280 ± 1,387, 17,884 ± 1,246, 17,259 ± 1,163으로 제1군 및 제2군에 비하여 모두 유의한 차이가 있었으며, 제4군은 18,579 ± 1,127, 19,059 ± 1,458, 18,902 ± 1,370으로 제1군에 비하여 유의한 차이가 있었으며, 15분 값은 제2군에 비해서도 유의한 차이가 있었다(Table 8).

심근의 수축예비력: 도부타민 투여 전과 투여 후의 심박동수와 좌심실압을 곱한 값(mmHg/min)은 제1군에서는 22,352 ± 1,526, 34,714 ± 2,248, 제2군에서는 20,489 ± 1,108, 32,455 ± 1,857이었고 제3군은 17,259 ± 1,163, 26,761 ± 1,596이었다. 제4군은 18,902 ± 1,370, 29,998 ± 1,475로 모두 도부타민 투여 후가 투여 전보다 통계학적으로 차이가 있었다. 제3군과 제4군은 제1군과 비교하여 도부타민 투여 전, 후 수치가 모두 통계학적으로 차이가 있었으며, 제3군은 제2군에 비하여 유의한 차이를 보였다(Table 9).

2. 심근의 creatine kinase-MB 동위효소치

관류 45분에 관 관류액을 모아서 정량측정한 CK-MB (ng/ml)는 제1군에서는 0.16 ± 0.04, 제2군은 0.19 ± 0.04,

Table 7. Cardiac water content after perfusion

Group	Wet wt. (gm)	Dry wt. (gm)	Water content
I	1.16 ± 0.07	0.176 ± 0.008	84.7%
II	1.12 ± 0.04	0.163 ± 0.006	85.4%
III	1.20 ± 0.04	0.170 ± 0.007	85.8%
IV	1.17 ± 0.06	0.169 ± 0.012	85.6%

Data are expressed as mean ± standard error of the mean

Table 8. Rate-pressure product values (mmHg/min)

Group	Perfusion		
	15 min	30 min	45 min
I	23,275 ± 1186	22,787 ± 1391	22,352 ± 1526
II	21,927 ± 1331	20,998 ± 1209	20,489 ± 1108
III	18,280 ± 1387 ^{ab}	17,884 ± 1246 ^{ab}	17,259 ± 1163 ^{ab}
IV	18,579 ± 1127 ^{ab}	19,059 ± 1458 ^a	18,902 ± 1370 ^a

Data are expressed as mean ± standard error of the mean

^ap < 0.05 versus group I.

^bp < 0.05 versus group II.

Table 9. Effect of dobutamine on rate-pressure product (RPP)

Group	RPP (mmHg/min)	
	Before injection	After injection
I	22,352 ± 1,526	34,714 ± 2,248 ^a
II	20,489 ± 1,108	32,455 ± 1,857 ^a
III	17,259 ± 1,163 ^{bc}	26,761 ± 1,596 ^{abc}
IV	18,902 ± 1,370 ^b	29,998 ± 1,475 ^{ab}

Data are expressed as mean ± standard error of the mean

^ap < 0.05 versus group before injection.

^bp < 0.05 versus group I.

^cp < 0.05 versus group II.

제3군은 0.38 ± 0.08, 제4군은 0.23 ± 0.05이었다. 제3군의 수치가 제1군 및 제2군에 비해서 통계학적으로 차이가 있었다(Table 10).

고 찰

최초로 사람에서 성공적으로 수행된 심장이식수술은, 1967년 12월 3일 남아프리카의 Christiaan Barnard¹⁾가 교통사고로 뇌사한 24세 여인의 심장을, 심한 관상동맥질환 및 심근경색증을 앓던 54세된 사람에게 이식하여 18일간 생존한 사례이며, 그 후 Barnard는 그의 두번째 심장이식

Table 10. Release of creatine kinase-MB

Group	CK-MB (ng/mL)
I	0.16 ± 0.04
II	0.19 ± 0.04
III	0.38 ± 0.08 ^{ab}
IV	0.23 ± 0.05

Data are expressed as mean ± standard error of the mean

^ap < 0.05 versus group I.

^bp < 0.05 versus group II.

수술을 1968년 1월 2일 58세된 치과의사에게 시행하였고, 그 환자는 20개월간 생존하였으나 만성 거부반응으로 사망하였다. 미국에서는 1968년 1월 6일 스탠포드대학의 Norman Shumway에 의하여 심장이식수술이 성공적으로 시행된 이래, 이들 스탠포드대학 의료진은 계속적인 연구를 거듭하여 심장이식 분야에 많은 기여를 하였다⁸⁾.

국내에서는 아직 심장이식수술의 전제조건이 되는 뇌사의 입법화가 되지 않은 상태에서 1992년 11월 11일 서울중앙병원에서 심장이식수술이 처음 성공적으로 이루어졌다⁹⁾. 앞으로 뇌사의 개념에 관한 법제정이 구체화되면, 국내에서도 보다 활발한 심장이식수술이 이루어질 것으로 기대되고 있다.

심장이식시 원거리 공여자로부터 획득한 심장을 이용하는 빈도가, 미국의 경우, 전체 이식건수의 약 60% 가량을 차지하고 있어 심장이식시 공여심장을 장시간 보존하는 방법이 필요하다⁹⁾. 공여심장을 장시간 보존하는 방법에는, 적출심장을 이동형 관류장치에 연결하여 산화된 관류액을 지속적으로 관류시키는 법과 적출심장을 단순히 4°C 용액에 담구어 보존하는 단순저온침적법이 있다^{10, 11)}. 특별히 고안된 장치에 의한 지속적 관류법은, 실지 임상 적용되어 허혈시간이 7시간에서 17시간까지 연장된 경우에도 허혈로 인한 심근손상으로 조기사망한 예는 없었다고 보고되고 있지만, 이동식 번거롭고 감염의 위험이 있어, 심정지용액을 투여 후 차가운 보존액에 저장함으로써, 심근의 에너지대사를 억제하고 산소요구량을 최소화하는, 단순저온침적법이 임상적인 "gold standard"가 되고 있다¹²⁾. 이러한 단순저온침적법을 사용하면, 허혈 4시간까지 비교적 심근보호가 잘되는 것으로 알려져 있다¹³⁾. 그러나 0°C에 심장을 저장하여도, 대사는 지속되며 저온저장으로 인하여 세포의 대사작용이 억제되고 몇몇 가지의 효소반응들이 차단되어 세포파괴작용을 나타낼 수 있고, 저온으로 인한 세포부종이 발생하는 데, 이러한 주요효소반응의 손상과

저온으로 인한 세포부종을 최대한 줄이는 연구가 스탠포드연구진¹⁴⁾, Richmond연구진¹¹⁾ 및 위스콘신대학 연구자들¹⁵⁾에 의해서 활발히 이루어졌다. 심근보호에 있어 중요한 점은 심장적출시 저온유도를 될수록 빨리 유도하고 지속적으로 유지시키는 것인데, 이때 사용되는 심정지용액과 심보존액의 차이와 그 구성성분에 따라 보존시간과 보존의 질적인 면이 달라질 수 있다.

스탠포드형의 심정지용액은 dextrose와 mannitol이 기초가 된 것으로, sodium이 50mEq/L 미만이며 potassium이 20~30mEq/L있으며, glucose는 45g~50gm/L이며 mannitol은 11.4g~12.5gm/L가 들어있어, sodium 농도가 낮고 glucose 농도가 높으며, 불투과성 물질이면서 산소자유기 제거제로 작용할 것으로 추정되는 mannitol이 심근보호작용을 하는 것으로 알려져 있다¹²⁾. 스탠포드저장법은 먼저 스탠포드심정지용액을 심장적출시 관상동맥에 주입한 후, 4°C 생리식염수에 담구어 두는 것으로 심장이식시 통상 사용하는 방법의 하나가 되어왔다⁸⁾.

본 연구에서도 스탠포드심정지용액으로 sodium은 30 mmol/L, potassium이 30mmol/L, glucose가 50gm/L이며 mannitol이 12.5gm/L가 되도록 제조하여, 심장적출 후 5cc를 쥐의 대동맥에 주입하고 4°C 생리식염수에 4시간 침적시킨 후 체외관류장치에 연결하여 기능을 평가하였다.

위스콘신대학의 Belzer, Southard¹⁵⁾는 성공적인 이식장기의 보존을 위한 보존액의 구성에 있어 필수적인 요소로, 첫째, 저온으로 인한 세포부종을 막을 수 있어야 하고, 둘째, 세포내 산성화를 방지할 수 있어야 하고, 셋째, 세포간 질액의 감소를 유도할 수 있어야 하며, 넷째, 자유유리기에 의한 손상을 감소시킬 수 있어야 하고, 다섯째, 세포 에너지대사에 필요한 기질(substrate)을 제공할 수 있어야 한다고 하였다. 이러한 점을 염두에 두고 제조된 UW용액은 신장, 간 및 체장이식시 사용되어 허혈시간의 괄목할 만한 연장을 가져왔다. 이 용액은 potassium을 125mmol/L로 가지고 있는 세포내액성 용액으로 심장보존에도 그 우수성이 보고되고 있다. 중요성분을 보면 분자량 594인 raffinose와 분자량 358인 lactobionate가 있으며, 이들은 불투과성 물질로 pentastarch와 함께 저온으로 인한 세포부종을 줄이는 역할을 한다. Adenosine은 고에너지 인산염의 전구 물질이며 강력한 관상혈관 확장제로 작용한다. 따라서 재관류시 관상동맥의 혈류를 원활하게 하여 손상을 줄이는데 기여한다. 이 adenosine은 심근의 adenosine A1 수용체와 상호작용하여 심근보호 효과를 나타낸다고 알려져 있다¹⁶⁾. 그 외에도 산소자유기의 형성에 관여하는 xanthine oxidase를 억제하는 allopurinol과, 자유기나 지방과산화물

을 환원시키는 glutathione이 있으며, 세포막의 안정화에 필요한 마그네슘이 들어가 있다.

Swanson 등¹⁷⁾은 개 실험에서 UW용액에 저장한 군이 스탠포드심정지용액-생리식염수 저장군보다 좌심실 기능과 심근의 수분함량에 있어 양호한 성적을 나타내었다고 보고하였다. 이와 같은 실험결과로 많은 이식기관에서 UW 용액 저장법을 사용하고 있다. 본 연구에서도, 시판되는 듀폰사의 Belzer UW용액을 구입하여 사용하였는데, 그 구성성분을 보면 1L 당 lactobionic acid가 35.83gm, potassium phosphate가 3.40gm, raffinose가 17.83gm, magnesium sulfate가 1.23gm, adenosine이 1.34gm, allopurinol이 0.136gm, glutathione이 0.922gm, pentastarch가 50.00gm, potassium hydroxide가 10.0mL로서 pH는 7.4이며 몰랄삼투압농도가 320이다. 그리고 사용시 인슐린 40단위와 텍사메사존 16mg을 첨가하여, 심장적출시 심정지용액으로 5cc를 대동맥에 주입한 후 동일 4℃ 용액에 4시간 저장한 후 심기능을 평가하였다.

본 연구에서는 허혈성 손상을 주지 않고 바로 체외관류 장치에 연결한 대조군과, UW용액을 사용하여 4시간 저장한 군 및 스탠포드심정지용액 주입 후 생리식염수에 4시간 저장한 군의 심근보호 효과에 대해서 비교하였다. 허혈성 손상을 주지 않고 바로 체외관류장치에 연결한 대조군과 비교하여 보아서, UW사용군에서는 심박동수, 관 관류량, 좌심실내압 및 CK-MB 측정치에 있어 차이를 보이지 않는 우수한 심장보호 효과를 보여주었다. Gott 등¹²⁾에 의하면 개의 심장을 적출하여 스탠포드심정지용액을 투여 후 6시간 동일용액에 저장한 경우와, UW 용액을 심정지용액으로 투여 후 동일용액에 6시간 저장한 경우에 있어, 체외관류장치에 의한 심기능 평가에서 차이가 없었다고 하였으나, 실지 임상에서 사용하는 방법인 스탠포드심정지용액을 주입한 후 생리식염수에 저장하는 방법과 상이하여 이와같은 결과가 나오지 않았을까 추론하였다. 본 연구에서는, 스탠포드심정지용액-생리식염수 저장군이 UW용액 저장군에 비하여, 자연 체세동시간, 좌심실내압, 심근의 예비 수축력 및 CK-MB 측정치에서 유의한 차이를 보여, UW용액 저장군이 스탠포드 저장군보다 우수한 것으로 나타났다.

심장이식시, 공여심장은 뇌사자로부터 획득하는데, 공여 가능한 환자의 심장 제공율은 약 50% 밖에 되지 못한다. 그리하여 심장이식수술 대상자에 비하여 공여자가 절대 부족하며, 현재 우리나라에서는 뇌사에 대한 법제정이 되지 않은 상태이므로, 평소 건강하였던 사람이 교통사고나 재해 등으로 사망하는 경우, 그 즉시사망자의 장기 활

용여부에 관한 연구가 필요하다고 하겠다.

이에 본 연구에서는 질식사 양상을 택하여, 기도압박으로 쥐를 질식시켜 심정지가 일어난 후, 10분 지나서 심장을 적출하고, 혈전용해제를 섞은 스탠포드심정지용액을 관상동맥에 주입한 후, 4℃ 생리식염수에 1.5시간 저장한 것을 질식사 심장의 모델로 하였다. 심장을 적출 후 생리식염수에 1.5시간 저장한 것은, 실지 임상적용시의 최소시간을 고려한 것이고, 혈전용해제를 사용한 것은, 다른 실험군은 모두 헤파린을 투여한 후 심장을 적출하였으나, 질식사군에서는 헤파린을 투여하지 아니하고 사망한 양상을 택하였기에, 혈관 안에 생긴 혈전을 용해시킬 필요가 있기 때문이다. 본 연구의 결과, 질식사 심장의 심기능은, 허혈 손상이 없는 대조군이나 UW용액 저장군과 비교하여, 자연 체세동시간, 좌심실내압 및 심근의 수축예비력이 불리한 것으로 나타났으나, 스탠포드심정지용액-생리식염수 저장군과는 유의한 차이가 없어 비교적 만족할 만한 심기능의 회복 양상을 볼 수 있었다.

결 론

본 연구는 흰 쥐의 적출 심장을 이용한 질식사 심장의 기능평가로서, 기도압박에 의한 질식으로 심정지가 일어난 후, 10분 지나서 심장을 적출하고 체외관류장치에 연결하여, 80cmH₂O 높이에서 37℃의 Krebs-Henseleit용액을 적출 심장에 관류시켜, 그 기능을 평가하여 질식사로 사망한 조기 적출심장의 기능은, 허혈손상이 없는 대조군과 위스콘신대학용액에 저장한 심장의 기능에 비하여 그 성적이 불리하나, 스탠포드심정지용액-생리식염수 저장군의 심기능 평가 결과와는 유의한 차이가 없어, 공여심장으로서의 심기능은 비교적 만족할 만한 것으로 볼 수 있다.

참 고 문 헌

1. Barnard CN. *The operation, A human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Capetown.* S Afr Med J 1967;41:1271-9
2. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. *Primary cardiomyopathy and cardiac transplantation.* In Kirklin JW, Barratt-Boyes BG (eds): *Cardiac surgery* (2nd ed), Churchill Livingstone 1993;1655-81
3. 송명근, 서동만, 이재원 등. 심장이식 1례 보고. 대흉외지 1993; 26(3):224-7
4. Gundry SR, Alonso de Begona J, Kawachi M, Bailey LL. *Successful transplantation of hearts harvested 30 minutes after death from exsanguination.* Ann Thorac Surg 1992; 53:772-5
5. Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ, et al. *Extended pres-*

- ervation of the liver for clinical transplantation. Lancet 1988;1: 617-9
6. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. Cir Res 1974;34, 35(Suppl 3):156-72
 7. Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients (experience with a new technique). Ann Thorac Surg 1973;16:325-38
 8. Sarris GE, Moore KA, Schroeder JS, et al. Cardiac transplantation: The Stanford experience in the cyclosporine era. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108:240-52
 9. Fragomeni LS, Kaye MP. The registry of the International society for heart transplantation: fifth official report-1988. J Heart Transplant 1988;7:249-53
 10. Flameng W, Borgers M, Daenen W, Stalpaert G. Ultrastructural and cytochemical correlates of myocardial protection by cardiac hypothermia in man. J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 79:413-24
 11. Thomas FT, Szentpetery SS, Mammana RE, Wolfgang TC, Lower RR. Long-distance transportation of human hearts for transplantation. Ann Thorac Surg 1978;26:344-50
 12. Gott JP, Pan-Chih, Dorsey LMA, Cheung EH, Hatcher CR Jr, Guyton RA. Failure of extracellular solution compared with Stanford or UW solution. Ann Thorac Surg 1990;50:348-54
 13. Trento A, Hardesty RL, Griffith BP, Kormos RL, Bahnson HT. Early function of cardiac homograft: relationship to hemodynamic in the donor and length of the ischemic period. Circulation 1986;74(Suppl 3):77-9
 14. Billingham ME, Baumgartner WA, Watson DC, et al. Distant heart procurement for human transplantation. Circulation 1980; 62(Suppl 1):11-9
 15. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. Transplantation 1988;45:673-6
 16. Lasley RD, Mentzer RM Jr. The role of adenosine in extended myocardial preservation with the University of Wisconsin solution. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:1356-63
 17. Swanson DK, Pasaoglu I, Berkhoff HA, Southard JA, Hegge JO. Improved heart preservation with UW preservation solution. J Heart Transplant 1988;7:456-67

=국문초록=

본 연구는 흰 쥐의 적출 심장을 이용한 질식사 심장의 기능평가로서, 기도압박에 의한 질식으로 심정지가 일어난 후, 10분 지나서 심장을 적출하고 체외관류장치에 연결하여, 80cmH₂O 높이에서 37℃의 Krebs-Henseleit용액을 적출 심장에 관류시켜, 그 기능을 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

Sprague-Dawley계 흰 쥐를, 제1군(10마리)은 대조군, 제2군(10마리)은 위스콘신대학용액 저장군, 제3군(10마리)은 스탠포드심정지용액-생리식염수 저장군, 제4군(10마리)은 질식사군으로 분류하여 실험을 시행하였다. 자연 제세동시간은, 모든 군에서 대조군보다 길었으며, 제2군에 비해서 제3군과 제4군의 제세동시간도 길었다($p < 0.05$). 좌심실내압은, 관류 15분, 30분, 45분에서, 대조군 및 제2군에 비하여 제3군이 모두 낮았으며, 제4군은 관류 15분에, 대조군과 제2군의 15분에 비하여 낮았고, 관류 30분과 45분에는 대조군에 비하여 낮았다($p < 0.05$). 관류 15분, 30분, 45분에 측정된 심박동수와 좌심실내압을 곱한 값은, 제3군에서 대조군과 제2군에 비하여 모두 낮았으며, 제4군에서는 대조군에 비하여 모두 낮았고, 제4군의 15분 값은 제2군의 15분 값에 비해서도 낮았다($p < 0.05$). 관류 45분에 측정된 심근의 수축예비력은, 대조군과 비교하여 제3군과 제4군이 모두 낮았으며, 제3군은 제2군에 비하여도 낮았다($p < 0.05$).

이상의 결과로 보아, 질식사로 사망한 조기 적출심장의 기능은, 허혈손상이 없는 대조군과 위스콘신대학용액에 저장한 심장의 기능에 비하여 그 성적이 불리하나, 스탠포드심정지용액-생리식염수 저장군의 심기능 평가 결과와는 유의한 차이가 없어, 공여심장으로서의 심기능은 비교적 만족할 만한 것으로 볼 수 있다.

- 중심단어:** 1. 장기보존
2. 심장 기능