

심부전 모델에서 실험적 심근성형술의 단기 혈역학적 효과에 관한 연구

정 윤 섭* · 염 옥* · 이 창 하** · 김 옥 성** · 이 영 탁** · 김 원 곤***

=Abstract=

Study on the Short-Term Hemodynamic Effects of Experimental Cardiomyoplasty in Heart Failure Model

Yoon Seop Jeong, M.D. *, Wook Youm, M.D. *, Chang Ha Lee, M.D. **,
Wook Seong Kim, M.D. **, Young Tak Lee, M.D. **, Won Gon Kim, M.D. ***

Background: To evaluate the short-term effect of dynamic cardiomyoplasty on circulatory function and detect the related factors that can affect it, experimental cardiomyoplasties were performed under the state of normal cardiac function and heart failure. **Material and Method:** A total of 10 mongrel dogs weighing 20 to 30kg were divided arbitrarily into two groups. Five dogs of group A underwent cardiomyoplasty with latissimus dorsi(LD) muscle mobilization followed by a 2-week vascular delay and 6-week muscle training. Then, hemodynamic studies were conducted. In group B, doxorubicin was given to 5 dogs in an IV dose of 1 mg/kg once a week for 8 weeks to induce chronic heart failure, and simultaneous muscle training was given for preconditioning during this period. Then, cardiomyoplasties were performed and hemodynamic studies were conducted immediately after these cardiomyoplasties in group B. **Result:** In group A, under the state of normal cardiac function, only mean right atrial pressure significantly increased with the pacer-on($p < 0.05$) and the left ventricular hemodynamic parameters did not change significantly. However, with pacer-on in group B, cardiac output(CO), rate of left ventricular pressure development(dp/dt), stroke volume(SV), and left ventricular stroke work(SW) increased by $16.7 \pm 7.2\%$, $9.3 \pm 3.2\%$, $16.8 \pm 8.6\%$, and $23.1 \pm 9.7\%$, respectively, whereas left ventricular end-diastole pressure(LVEDP) and mean pulmonary capillary wedge pressure(mPCWP) decreased by $32.1 \pm 4.6\%$ and $17.7 \pm 9.1\%$, respectively($p < 0.05$). In group A, imipramine was infused at the rate of 7.5mg/kg/hour for 34 ± 2.6 minutes to induce acute heart failure, which resulted in the reduction of cardiac

*순천향대학교 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Soonchunhyang University Hospital

**부천 세종병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Sejong General Hospital

***서울대학교 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital

† 본 논문은 사석 한적부 선생님 학술연구비 지원에 의해 이루어진 것임.

논문접수일 : 98년 6월 19일 심사통과일 : 98년 9월 4일

책임저자 : 정윤섭, (140-210) 서울특별시 용산구 한남동 657번지, 순천향대학병원 흉부외과교실. (Tel) 02-709-9276, (Fax) 02-709-9276

e-mail:stevejys.sch.hosp.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

output by $17.5 \pm 2.7\%$, systolic left ventricular pressure by $15.8 \pm 2.5\%$ and the elevation of left ventricular end-diastole pressure by $54.3 \pm 15.2\%$ ($p < 0.05$). With pacer-on under this state of acute heart failure, CO, dp/dt, SV, and SW increased by $4.5 \pm 1.8\%$ and $3.1 \pm 1.1\%$, $5.7 \pm 3.6\%$, and $6.9 \pm 4.4\%$, respectively, whereas LVEDP decreased by $11.7 \pm 4.7\%$ ($p < 0.05$). Comparing CO, dp/dt, SV, SW and LVEDP that changed significantly with pacer-on, both under the state of acute and chronic heart failure, augmentation widths of these left ventricular hemodynamic parameters were significantly larger under the state of chronic heart failure (group B) than acute heart failure (group A) ($p < 0.05$). On gross inspection, variable degrees of adhesion and inflammation were present in all 5 dogs of group A, including 2 dogs that showed no muscle contraction. No adhesion and inflammation were, however, present in all 5 dogs of group B, which showed vivid muscle contractions. Considering these differences in gross findings along with the following premise that the acute heart failure state was not statistically different from the chronic one in terms of left ventricular parameters ($p > 0.05$), the larger augmentation effect seen in group B is presumed to be mainly attributed to the viability and contractility of the LD muscle. **Conclusion:** These results indicate that the positive circulatory augmentation effect of cardiomyoplasty is apparent only under the state of heart failure and the preservation of muscle contractility is important to maximize this effect.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:224-36)

Key word : 1. Cardiomyoplasty
2. Muscle transplantation
3. Heart failure
4. Muscle contraction

서 론

말기 심부전증 환자의 경우 최대한의 내과적 치료를 함에도 불구하고 2년내 사망율이 40~50%에 이르는 것으로 알려져 있다¹⁾. 그러므로 외과적 방법인 심장이식술 및 인공 심장이 이런 환자들에게 있어서는 절대적인 대안이 될 수 밖에 없다. 그러나 현실적으로 볼 때, 심장이식 측면에서는 심장 공여자의 수가 제한되어 있어 이식까지의 대기시간이 길 뿐 아니라, 술후 면역억제 치료를 받아야 하는 부담이 있고, 인공 심장 측면에서도 완전 체내 이식형 심장의 상용화가 단시일내로는 기대하기 어렵고, 경제적인 부담도 만만치 않을 것으로 예견되고 있다. 이러한 상황에서 대두된 또 하나의 외과적 대안이 역동적 심근성형술(dynamic cardiomyoplasty)로 이 방법은 1985년 프랑스에서 처음 임상에 적용된 이래²⁾ 현재 전세계적으로 약 500례이상 시술된 것으로 알려져 있으며 그 대상은 주로 확장성 심근증, 허혈성 심근증 및 Chagas씨병 환자들이었다³⁾. 사실 심근성형술이란 개념은 이미 오래전부터 실험되어온 개념으로 각종 기계적인 심실 보조장치(mechanical ventricular assist)와 대비되는 생체적 심실 보조장치(biologic ventricular assist)라고 이해할 수 있다⁴⁾. 과거부터 손상된 심근의 수축보조를 위해 많은 연구자들이 여러 가지

생체조직을 사용하여 본 결과, 그중에서 광배근 편(latissimus dorsi flap)이 확대된 심장의 기능보조에는 제일 적합하다고 판단되어, 이것으로 심장을 감싸고 심장수축과 일치되게 수축시킴으로써, 떨어진 심실 수축력을 보강시키도록 기대하여 나온 술식이 바로 심근성형술인 것이다. 이 술식은 심근에 비해 수축력은 강하지만 운동을 계속하면 근육 피로가 발생하여 급격히 수축력을 상실하는 골격근(skeletal muscle)을 지속적인 저주파 자극에 의해 심근처럼 피로에 강한 근육으로 바꿀 수 있다는 생리적 연구 결과가 제시되었고⁵⁾, 이러한 자극을 심장박동과 동기(synchronizing)시켜 전달할 수 있는 자극유발기가 개발됨으로써⁶⁾ 실험적 단계에서 임상적용의 단계로 빠른 비약이 이루어졌다. 그러나 임상적용의 결과는 기대와는 달리 만족한 편이 못되었다. 말기 심장병 환자임을 고려한다 해도 초기에 수술사망율이 20%를 상회하였고, 심장이식과 비교하여 볼 때 뚜렷한 객관적인 혈액학적 수치의 개선을 보여주지 못했다⁷⁾. 그럼에도 불구하고 생존자의 80%에서 삶의 질과 N.Y.H.A 기능상태면으로 완만한 개선효과가 있다고 보고하는 연구결과도 있어⁸⁾ 혼란만을 가중시키고 있다. 그리하여 최근에는 적응대상을 더욱 엄격하게 제한하여 말기상태가 아닌 수술부담을 견딜 수 있는 N.Y.H.A. 기능상태 III인 확장성 심근증 환자에게만 시행되어야 한다는 쪽으

대상 및 방법

로 의견이 규합되고 있는 실정이다⁹⁾. 한편, 실험연구 결과에 있어서도 광배근으로 심장을 감싸서 심장수축과 동기시키는 경우, 수축 보강효과가 뚜렷하다는 결과¹⁰⁾와 완전한 효과밖에 관찰할 수 없었다¹¹⁾는 쪽으로 나뉘어져 있다. 여기에는 심부전의 실험 모델간의 차이, 사용하는 술식의 차이 및 혈역학 검사 시기의 차이에서 오는 것 같은 연구 방법상의 문제외에도 광배근의 허혈손상 및 장기적인 사용에 따른 위축 현상에서의 차이 등 여러가지 원인이 복합되어 있을 것으로 추정된다¹²⁾. 아울러 실험연구에서는 심근성형술의 임상 결과에서 제시된 또 다른 기전들을 증명하려 하고 있는 바, 심근층 위에 광배근을 덧댄으로써 인위적인 심근비대를 초래하여 Laplace 법칙에 의거 벽두께의 증가로 심근벽 긴장이 감소된다는 설¹³⁾과 진행중인 심실확대를 막아 심근의 역개혁(reverse remodelling)을 유도한다는 소위 거들 효과(girdling effect)가 그것으로¹⁴⁾ 이것들은 복잡한 실험연구를 통해서 어느정도 입증되어 있다^{15), 16)}. 그러므로 심근성형술을 임상에 적용하기에 앞서 그 혈역학적 효과를 다시한번 판정해 볼 필요가 절실하게 대두된다. 그것은 말기 심부전 상태에 있는 환자에게 복잡한 절차의 수술을 시행해야 되는 까닭에 뚜렷한 혈역학적 이점이 수반되지 않는 한, 상당한 위험율이 전제되고 있기 때문이다. 역동적 심근성형술의 혈역학적 효과를 논하기 위해서는 2가지 요소를 고려해야 한다. 첫째는 심근을 감싸는 광배근의 입장에서 손상된 심실의 수축 기능을 얼마만큼 보조할 수 있는나 하는 문제로 적극적 요소(active component)라 명할 수 있다. 여기에는 다시 광배근의 수축력 유지와 관련되어 근육피로를 어떻게 극복하는나 하는 문제와 박리된 광배근의 허혈성 손상의 정도를 최소화하기 위한 기술적 문제가 연계되고 수축 시기 및 비율의 최적화와 관련하여 이상적인 심근자극기의 개발을 위한 생체공학적 연구과제가 뒤따른다. 둘째는 광배근에 둘러싸인 손상된 심근이 어떻게 적응하느냐 하는 문제로 수동적 요소(passive component)라 명할 수 있는데, 여기에는 완벽한 심장-광배근 복합체(complex) 형성에 필요한 조건, 진행중인 심실확대의 공간적 제한에 따른 혈역학적 변화, 그리고 심근의 역방향으로의 개혁(reverse remodelling)과 관련된 연구과제들이 관련되어 있다. 이렇듯 역동적 심근성형술의 최종 혈역학적 효과에 미치는 요소가 복잡하게 얽혀있는 까닭에 본 연구에서는 한국산 잡견을 대상으로 수동적 요소인 심근의 상태를 정상, 급성 및 만성 심부전의 단계로 구분하여 놓고 각각에서 적극적 요소인 광배근이 수축하지 않을 때(pacer-off)와 수축할 때(pacer-on), 혈역학적 변화를 살펴보고자 하였다. 그리하여 심근성형술로 인한 혈역학적 변화의 긍정적인 면을 규명하여 궁극적으로 임상 적용에 있어 도움이 되고자 하였다.

자웅의 구별없이 한국산 잡견 10마리(20~30 kg)를 임의로 두 그룹으로 나누었다. 그룹 A는 5마리로 정상 심장 상태에서 one-stage로 심근성형술을 시행한 후, 2주 동안의 혈관 지연 기간(vascular delay period)을 거쳐 추가 6주 동안 근육 훈련(muscular training)을 시행하였다. 그룹 B는 나머지 5마리로 심근성형술을 two-stage로 시행하였는 바, doxorubicin으로 만성 심부전 모델을 만드는 8주 동안에 좌측 광배근만을 먼저 박리하여 근육자극 전극을 심고 2주 동안의 혈관 지연 기간을 거쳐 6주 동안 사전 조건화(preconditioning)를 위한 근육 훈련만을 시행하였고, 이 기간이 끝난 후, 두 번째 단계로 그동안 훈련된 근육으로 심장을 감싸는 심근성형술을 시행하였다.

1. 수술방법

매 수술마다 ketamine hydrochloride(25 mg/kg)를 근육 주사하여 전지정맥에 정맥내 주사선을 설치한 후, 그곳으로 thiopental sodium 20mg/kg을 주입하여 마취 유도를 하였다. 단기성 근육이완제인 succinyl choline(1 mg/Kg)을 정맥내로 주입한 후, 바로 Shiley® ID 7.5 기관튜브로 경구적 기관삽관을 시행하였다. 그리고 N₂O와 O₂가 50대50으로 섞인 혼합가스에 Halothane(0.5%~1%)을 적절히 가감하여 마취를 유지하였으며 근육 이완제는 사용하지 않았다. 그룹 A에서는 one-stage로 심근성형술을 시행하였다. 즉, 실험견을 우측-측와위 자세(right decubitus position)로 눕히고 좌측 흉곽의 액와부 하방에서 장골 상방까지 수직방향으로 피부절개를 가하여 좌측 광배근을 노출시킨 뒤, 흉배신경혈관 경(thoracodorsal neurovascular pedicle)을 제외한 나머지 부행 혈관들을 절찰, 절단하면서 광배근을 장골, 척추 및 상완골 접합부위로부터 박리하였다. 박리한 광배근 근위부 이면에 위치한 흉배신경에 근육자극 전극인 carbon-tipped PEPM-1 Lead(Moscow, Russia)를 4-0 prolene(Ethicon, Inc., Somerville, NJ)으로 고정시킨 후, 3번째 늑간 측부의 일부를 4-5cm 정도 절제하여 2번째 늑간에 창을 만들고 이곳을 통해 광배근과 PEPM-1 Lead를 흉강내로 밀어넣었다. 그 다음 제5 늑간을 통해 개흉한 후, 이미 흉강속에 들어와 있던 광배근을 펼쳐 위치를 확인하였다. 그 다음 심낭막을 열고 심근감지 전극인 PEMB Lead(Moscow, Russia)를 우심실 전면에 고정시키고 광배근의 늑골 접합면이 심장과 접하도록 편 뒤, 심실 중격을 축으로 놓고 볼 때 시계 방향으로 심장을 감싸도록 4-0 Prolene으로 광배근과 심낭막사이에 4군데의 봉합을 하였다. 그리고 심낭막을 닫은 뒤, 심근자극유발기 본체인 EKS-445(Moscow, Russia)에 PEPM-1과 PEMB LEAD를 연결하여 이것

Table 1. Stimulation Protocol for muscle Transformation

Time	No. on pulses in a burst	Multiplicity of synchronization	Interpulse interval(ms)Burst frequency(Hz)	Pulse width
Week 1	4	1 : 7	31/32.3	0.75 ms
Week 2	4	1 : 6	31/32.3	0.75 ms
Week 3	4	1 : 5	31/32.3	0.75 ms
Week 4	4(7)	1 : 4	31/32.3	0.75 ms
Week 5	4(7)	1 : 3	31/32.3	0.75 ms
Week 6	4(7)	1 : 2	31/32.3	0.75 ms

* EKS-445(Moscow, Russia) was used for the above stimulation protocol

을 전복벽의 복직근 근막 밑의 포켓속에 고정시켰다. 28Fr 흉관을 삽입한 후, 흉강을 닫고 광배근 박리 자리에 배액관을 남겨둔 채 피부 봉합을 하였다. 흉관은 수술 직후 기관내 튜브를 뽑기전에 제거하였다. 술후 1주간 ceftriaxone 0.5g/day 을 근주하였고 술후 2주 동안은 혈관 지연 기간으로 아무런 자극없이 술후 발생한 혈장종의 배액이나 창상 감염 등을 치료하였다. 그리고 술후 3주째부터 6주 동안 근육 훈련을 시행하였다(Table 1). 생존한 실험견은 술후 9주째 다시 마취하고 양와위 자세에서 좌, 우측 심도자 검사를 위한 각종 카테타를 삽관하고 정중 흉골 절개술을 시행, 혈액학적 검사를 시행하였다. 그룹 B의 경우, two-stage로 심근성형술을 시행하였는 바, 첫 단계로 마취후 양와위 자세에서 좌, 우측 심도자 검사를 위한 각종 카테타를 삽관하고 기본적 혈액학 자료를 구한 뒤 자세를 우측 측와위로 바꿔 좌측 흉곽의 액와 부 하방에서 장골 상방까지 수직 방향으로 피부 절개를 가하여 좌측 광배근을 노출시켰다. 그다음 대흉근과 광배근사이로부터 시작하여 광배근의 늑골 접합면만 박리하여 흉배 신경혈관 경을 제외하고 이면으로부터 공급되는 부행 혈관들을 절찰, 절단하였다. 광배근의 장골 및 척추 접합 부위는 남겨둔 채 상완골 접합 부위만 절단하고 광배근의 근위부 이면에 위치한 흉배신경에 근육자극 전극인 PEPM-1 Lead를 고정시켰다. 6번째 늑간을 5cm정도 열고 흉강안으로 진입, 심낭막을 2 cm열고 심근감지 전극인 PEMB Lead를 우심실 전면에 고정시켰다. PEPM-1과 PEMB Lead를 자극 유발기 본체인 EKS-445에 연결하고 이것을 전복벽에 고정시켰다. 심낭막과 흉강을 닫고 좌측 광배근을 본래 위치에 두고 배액관을 남겨 놓고 피부 봉합을 하였다. 그다음 자세를 더 우측으로 기울여서 추가로 양측 견갑골 사이 등배부와 좌측 경부 측면에 각각 2 cm정도의 피부 절개를 가한 후 9Fr. Single-lumen Hickman Intra-Catheter(BARD, Salt Lake City, Utah)의 끝을 좌측 정정맥에 삽입하고 그 출구를 등배부로나오게 고정하였다. 이 카테타를 통해 술후 1주동안 ceftriaxone 0.5 g/day을 정맥내로 주입하였고, 술후 8주동안

doxorubicin Hcl을 매주 한번 1mg/kg씩 0.9% 생리 식염수 60 mL에 섞어 30여분에 걸쳐 천천히 주입하였다. 또한 술후 2주 동안은 근육에 아무런 자극도 하지 않았고 3주째부터 8주까지 6주 동안 Table 1에 계획된 대로 근육 훈련을 시행하였다. 두 번째 단계로 doxorubicin 주입과 근육 훈련이 끝난 실험견은 9주째 다시 마취하고 우측 고동맥과 고정맥, 그리고 우측 경정맥에 혈액학 검사를 위한 카테타를 삽입하고 우측 측와위 자세로 바꾼 뒤, 이전의 좌측 흉곽에 가한 피부 절개를 통해 진입하여 좌측 광배근을 박리하였다. PEPM-1 Lead가 손상되지 않게 광배근을 장골 및 척추 접합부위로부터 떼어내고 전복벽에 있는 EKS-445를 포켓에서 빼내어 PEPM-1과 PEMB Lead의 끝을 EKS-445 본체로부터 분리시켰다. 3번째 늑골의 일부를 4~5 cm 떼어낸 후, 이곳을 통해 박리한 광배근과 PEPM-1 Lead를 흉강내로 밀어넣고 5번째 늑간으로 개흉하였다. PEMB Lead가 손상되지 않게 흉강내를 박리한 후 심낭막을 열고 안의 유착 부위를 박리하였다. 흉강내에서 광배근을 펼쳐 광배근의 늑골 접합면이 심근과 접하도록 편 뒤, 심실 중격을 축으로 놓고 볼 때 시계 방향으로 심장을 감싸도록 4-0 Prolene으로 광배근과 심낭막 사이에 4군데의 봉합을 하였다. 심낭막을 닫고 PEPM-1과 PEMB Lead의 끝을 다시 EKS-445 본체에 연결하고 이를 본래의 포켓속에 위치시켰다. 그리고는 혈액학 검사를 위한 나머지 각종 카테타를 삽관하고 이 상태에서 혈액학 검사를 시행하였다. 혈액학 검사가 끝난 뒤 카테타를 뽑고 28Fr. 흉관을 삽입하고 흉강을 닫았다. 배액관을 광배근 박리 위치에 남겨 놓고 상처를 봉합한 후, 기관내 튜브를 뽑기전에 폐를 팽창시키고 흉관을 제거하였다. 술후 2주간 아무 자극없이 ceftriaxone 0.5g/day을 정맥내로 주입하였고 발생한 창상 감염 및 혈장종을 치료하여 주었다. 그후 그룹 B의 실험견을 생존시켜 다시 8주후에 혈액학 검사를 시행하고자 하였다.

2. 근육 훈련

모든 실험견은 광배근 박리후 처음 2주 동안의 혈관 지연

기간에 아무런 자극도 받지 않았다. 그러나 박리후 3주째부터는 6주동안 근육 변형을 위한 훈련을 시행하였다. 근육 훈련은 EKS-445의 기본 프로그램인 pulse amplitude 5V, pulse width 0.75ms, number of pulses per burst 4개의 상태로 심장:근육 비율이 첫 주에는 7:1, 둘째 주에는 6:1, 셋째 주에는 5:1, 넷째 주에는 4:1, 다섯째 주에는 3:1, 그리고 마지막 여섯째 주부터는 2:1이 되게 서서히 자극비율을 증가시키는 방법을 사용하였다(Table 1).

3. 심부전 모델

본 연구의 그룹 A에서는 정상 심장 상태를 가진 실험견을 대조군으로 설정하여 심근성형술을 시행한 후, 이들에게 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant)인 imipramine을 사용하여 급성 심부전 모델을 만들었다(Lucas et al. 1992). Imipramine을 0.9% 생리 식염수 60ml에 혼합하여 3 mg/mL의 농도가 되게 한 후, 7.5mg/kg/hour의 속도로 정맥 주입하면 좌심실압과 심박출량이 서서히 감소하는데, 주입후 30~40분 경과하여 수축기 좌심실압이 주입전보다 15~20 mmHg 정도 떨어졌을 때 imipramine 주입을 중지하고 광배근을 자극하여 혈역학 검사를 시행하였다. 검사 도중에 심박출량이 계속 저하되면 dopamine을 주입하여 회복시킨 뒤 다시 시행하였다. 한편, 그룹 B에서는 항암제의 일종인 doxorubicin hydrochloride를 1mg/kg/wk씩 0.9% 생리 식염수 60 mL에 섞어 0.5 mg/mL의 농도가 되게 한 후, 1 mL/min의 속도로 정맥 내로 8주동안 주입하여 만성적인 심부전 모델을 만들었다(Cheng et al. 1992). 매주 doxorubicin의 정맥내 주입을 용이하게 할 수 있도록 그룹 B의 5마리에는 9Fr. Single-Lumen Hickman Intra-Catheter를 좌측 경정맥에 삽입하고 매일 heparinized saline 5mL로 관류시켜 주었다.

4. 혈역학 검사

혈역학 검사를 위해 좌, 우측 심도자 검사를 시행하였다. Pigtail catheter(Cordis Corporation, Miami, FL)를 우측 경정맥 또는 고정맥을 통해 삽입하여 그 끝을 우심실에 위치시키고 우심실 수축기압(systolic right ventricular pressure; 이하 sRVP)을 측정하였다. Swan-Ganz catheter(Arrow International, Inc, Reading, PA)를 우측 경정맥(jugular vein)을 통해 삽입하여 평균 폐동맥압(mean pulmonary artery pressure; 이하 mPAP)과 평균 폐동맥 췌기압(mean pulmonary capillary wedge pressure; 이하 mPCWP) 및 심박출량(cardiac output; 이하 CO)을 측정하였는데 심박출량은 열희석법(thermodilution method)을 사용하여 측정하였다. 또한 polyethylene tube를 우심방이(right atrial appendage)에 직접 꽂아 평균 우심방압(mean right atrial pressure; 이하 mRAP)을 측정하였다. 이들 우측 심도자

용 카테타들은 압력 측정용 단자가 3개인 Hewlett Packard Model 64S(Hewlett Packard, Co., Palo Alto, Calif)에 각각 연결하였다. 좌심실 수축기압(systolic left ventricular pressure; 이하 sLVP)과 좌심실 이완기말압(left ventricular end-diastole pressure; 이하 LVEDP)은 Pigtail catheter를 고동맥 또는 경동맥을 통해 삽입하여 측정하였고 평균 대동맥압(mean aortic pressure; 이하 mAoP)은 18G 바늘을 상행 대동맥에 직접 꽂아 측정하였다. 이들 좌측 심도자용 카테타들은 RMC-1100 Cardiac Catheterization System(Nihon Kohden Co., Tokyo, Japan)에 연결하였고 이것은 좌심실압 곡선으로 부터 좌심실 압력발생 속도(rate of left ventricular pressure development; 이하 dp/dt)를 구하여 자동으로 표시해 주었다. 이러한 자료를 이용하여 일회 심박출량(stroke volume; 이하 SV), 좌심실 박출 작업량(left ventricular stroke work; 이하 SW), 체폐 혈관저항(systemic and pulmonary vascular resistance; 이하 SVR과 PVR)을 계산하였다. 혈역학 검사 시기는 그룹 A에서는 심근성형술후 근육 변형을 위한 훈련이 다 끝나고 난 뒤인 9주째 실시하였다. 우선 정상 심장 상태에서 광배근을 자극하지 않았을 때와 심장:근육 비율이 1:1이 되게 자극하였을 때 각각 실시하였다(정상 심장 상태). 이때 근육 자극기간은 1분으로, 30초 경과후 자료를 수집하였다. 필요시 다음 자극까지는 5분이상의 충분한 휴식기간을 가졌다. 그리고나서 imipramine을 7.5 mg/kg/hour의 속도로 주입하여 수축기 좌심실압이 15~20 mmHg 정도 떨어졌을 때 다시 광배근을 자극하지 않았을 때와 심장:근육 비율이 1:1이 되게 자극하였을 때 검사하였다(급성 심부전 상태). 그룹 B에서는 doxorubicin을 투여하기 전인 근육자극 전극을 심을 때 기본 자료를 구하였다. 그 뒤 doxorubicin을 8주동안 주입하고나서 연구 개시 9주째에 심근성형술을 시행하였다. 심근성형술 시행 직후에 좌측 광배근을 심장:근육 비율이 1:1이 되게 자극하여 혈역학 검사를 실시하였다(만성 심부전 상태).

5. 실험동물의 처리 및 통계 분석

그룹 A의 실험견은 정상 및 급성 심부전 상태에서 혈역학 검사를 마치고 난 후 바로 희생시켰다. 그룹 B의 실험견은 심근성형술직후 혈역학 검사를 실시하고 난 뒤 회복시키고자 노력하였으나 모두 사망하였다. 자료는 평균±표준편차로 표시하였고, 정상 심장 상태, imipramine에 의한 급성 심부전 상태, doxorubicin에 의한 만성 심부전 상태에서 각각 광배근의 자극 유무에 따른 비교에는 비모수적 방법인 Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test를 시행하였다. 그룹 A에서 정상 심장 상태에서 imipramine의 주입으로 급성 심부전 상태를 유도하고 난 후, 이의 유효성은 역시 Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test로 검증하였고, 그룹 B에서 doxorubicin

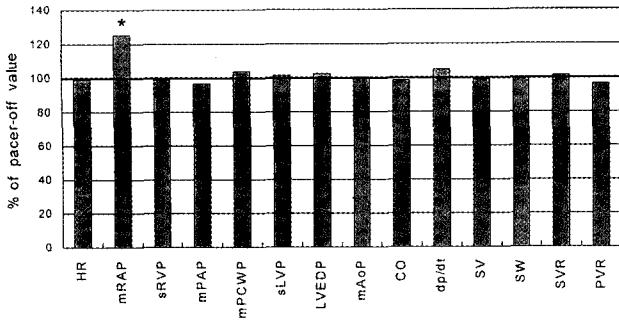


Fig. 1. Effect of muscle stimulation(pacer-on) on circulatory function under the state of normal cardiac function in Group A. Asterisk(*) indicated $p < 0.05$ versus pacer-off data. Abbreviations are same as in Table 2.

에 의한 만성 심부전 상태의 유효성은 doxorubicin을 투여하기 전에 측정된 자료를 대조군으로 설정하여 독립적인 두 그룹간의 비모수적 검사인 Mann-Whitney test를 시행하였다. 급성과 만성 두 심부전 상태에서 기본적인 좌심실 지표들간의 비교와 광배근의 수축에의해 유의하게 변화한 혈액학적 지표들의 증감폭 비교에도 역시 비모수적 방법인 Mann-Whitney test로 검증하였다. 이상의 통계는 SPSS for Windows Release 5.0.1.(SPSS Inc., Chicago, Illinois)에 의해 처리했고 모든 경우에서 $p < 0.05$ 이하일 때 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 수술결과 및 병리 소견

10마리 개의 평균 체중은 $25.6 \pm 3.3\text{kg}$ 이었다. 그룹 A의 실험견은 5마리로 심근성형술을 받고 근육 훈련 기간을 거쳐 술후 9주째 혈액학 검사를 받을 때까지 모두 생존하였다. 그룹 B의 실험견도 5마리로 모두 8주간의 doxorubicin 투여 기간 및 근육훈련 기간에 생존하여 심근성형술을 시행받았다. 그러나 그중 1마리가 수술 당일에 의식을 회복하지 못한 채 사망하였고, 다른 1마리는 술후 2일째 아마도 부정맥으로 사망한 것 같았다. 나머지 3마리도 술후 5일, 7일, 13일에 감염으로 사망하였다. 합병증으로는 그룹 A의 1마리에서 혈장종(seroma)이 발생하여 국소마취 상태에서 이를 배액시켜 주어야만 했고, 그룹 B의 4마리에서는 창상 감염이 동반되어 있었다. 병리학적으로 볼 때, 그룹 A의 5마리 실험견에서는 심근성형술후 9주째인 최종 혈액학 검사당시 광배근 주위에 다양한 정도의 염증 및 주위조직과의 유착 소견을 볼 수 있었고 그중 2마리에서는 광배근의 수축을 육안으로 확인할 수 없었다. 이들 2마리에서는 광배근이 좁은 좌측 흉강 입구부위부터 흉곽과 폐에 광범위하게 유착되어 있었고

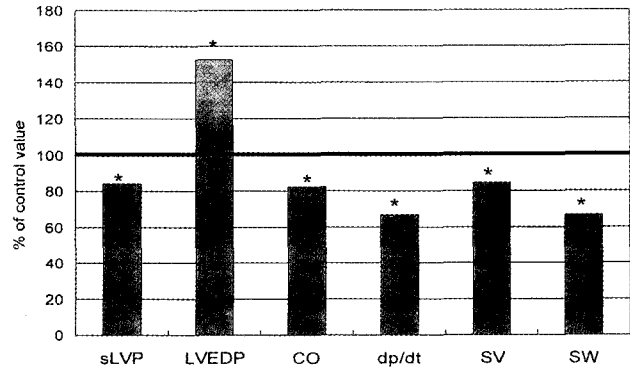


Fig. 2. Effect of imipramine infusion at the rate of 7.5mg/kg/hour for 34 ± 2.6 minutes on circulatory function in Group A. Asterisk(*) indicated $p < 0.05$ versus data obtained just before imipramine infusion. Abbreviations are same as in Table 2.

그 주위에는 염증 반응으로 두꺼운 농흉 껍질이 형성되어 있었다. 그룹 B에서는 심근성형술직후 시행한 혈액학 검사시에 광배근이 모두 활발하게 수축하였다. 그러나 그후 사망한 4마리에서 역시 좌측 흉강안에서 농흉 소견을 보였고, 그중 2마리에서는 광배근과 심근사이에 혈장이 고여 있었다.

2. 혈액학적 검사결과

혈액학 검사를 받은 그룹 A의 5마리와 그룹 B의 5마리의 각종 혈액학적 지표가 Table 2에 표시되어 있다. 그룹 A에서 심근성형술후 9주째 시행한 혈액학 검사에서 정상 심장 상태일 경우 광배근 수축에 의해 mRAP만 $25.3 \pm 8.9\%$ 증가하였고($p < 0.05$) 나머지 지표에서는 유의한 차이가 없었다(Fig. 1). Imipramine 투여후 34 ± 2.6 분에 실시한 검사에서 imipramine 투여전에 비해 CO $17.5 \pm 2.7\%$, dp/dt $33.3 \pm 1.9\%$, sLVP $15.8 \pm 2.5\%$, SV $15.3 \pm 3.4\%$, SW $33.4 \pm 1.8\%$ 감소하였고, LVEDP가 $54.3 \pm 15.2\%$ 증가하였다($p < 0.05$)(Fig. 2). mPCWP는 약간 증가하는 듯 보였고($p = 0.068$), mAOP는 약간 감소하는 경향이 있었으나($p = 0.07$) 유의한 정도는 아니었다. 이 상태에서 광배근을 자극하였을 때, CO $4.5 \pm 1.8\%$, dp/dt $3.1 \pm 1.1\%$, SV $5.7 \pm 3.6\%$, SW $6.9 \pm 4.4\%$ 증가하였고, LVEDP $11.7 \pm 4.7\%$, SVR $4.9 \pm 3.5\%$ 감소하였다($p < 0.05$)(Fig. 3). mRAP, mPCWP, sLVP, mAOP의 변화는 유의하지 않았다. 그룹 B에서 사전에 8주동안 doxorubicin 투여와 근육 훈련을 실시하고 둘째 단계로 심근성형술을 시행하고 난 직후 측정된 심도자 검사에서 CO $3.1 \pm 0.3\text{L}/\text{min}$, LVEDP $12.6 \pm 2.3\text{ mmHg}$, dp/dt $1395 \pm 73\text{ mmHg/s}$, SV $27.5 \pm 4.0\text{ mL}$, SW $35.5 \pm 6.4\text{ gm.m}$, mPCWP $7.8 \pm 1.6\text{ mmHg}$ 등으로(Table 2) doxorubicin을 투여하기 전에 측정된 기본 자료와 비교하여 보면 CO,

Table 2. Hemodynamic parameters

	Group A		Group B			
	Normal		AHF		CHF	
	Off	On	Off	On	Off	On
HR	109.0±13.9	108.2±11.7	106.2±12.9	105.2±11.9	112.6±15.4	112.4±13.7
MRAP	4.8±0.8	6.0±1.0	5.0±1.2	6.0±1.6	6.8±1.9	7.0±1.2
sRVP	25.2±1.9	25.0±2.7	23.6±1.3	23.8±1.5	24.4±1.7	23.8±1.3
PAP	23.2±2.2	22.4±2.4	22.6±1.5	22.0±1.6	23.2±1.3	21.6±1.1
PCWP	5.4±0.5	5.4±1.1	6.6±0.6	6.0±0.7	7.8±1.6	6.4±1.5
sLVP	109.0±8.4	110.6±8.3	91.8±8.1	91.2±7.5	102.2±7.7	103.0±7.5
LVEDP	8.0±1.6	8.2±0.8	12.2±1.8	10.8±1.9	12.6±2.3	8.6±1.9
MAoP	89.4±11.7	90.0±11.4	78.4±7.6	79.0±7.4	87.4±6.5	88.2±6.8
CO	3.8±0.4	3.7±0.4	3.1±0.3	3.2±0.3	3.1±0.3	3.6±0.3
dp/dt	1973.6±199.4	2062.0±118.2	1315.2±109.4	1355.6±100.9	1395.2±73.0	1524.4±81.4
SV	34.8±4.2	34.4±3.8	29.4±3.0	31.0±2.7	27.5±4.0	31.9±3.6
SW	50.7±8.6	50.6±6.0	33.8±5.7	36.0±5.6	35.5±6.4	43.5±7.2
SVR	1823.5±350.8	1845.3±391.3	1912±294.0	1821.9±306.4	2137.9±376.5	1840.8±268.7
PVR	384.3±53.8	369.4±69.6	421.3±45.1	395.6±29.3	404.0±34.2	344.4±51.7

* AHF; acute heart failure induced by imipramine

* CHF; chronic heart failure induced by doxorubicin

* HR; heart rate(beat/min), mRAP; mean right atrial pressure(mmHg), sRVP; systolic right ventricular pressure(mmHG) mPAP; mean pulmonary artery pressure(mmHG), mPCWP; mean pulmonary capillary wedge pressure(mmHg), sLVP; systolic left ventricular pressure(mmHg), LVEDP; left ventricular end diastolic pressure(mmHg), MAoP; mean aortic pressure(mmHg),m CO; cardiac output(L/min), dp/dt; rate of left ventricular pressure development(mmHg/sec), SV; stroke volume(mL), SW; stroke work(g.m), SVR; systemic vascular resistance(dyne. sec. cm-5), PVR; pulmonary vascular resistance(dyne. sec. cm-5)

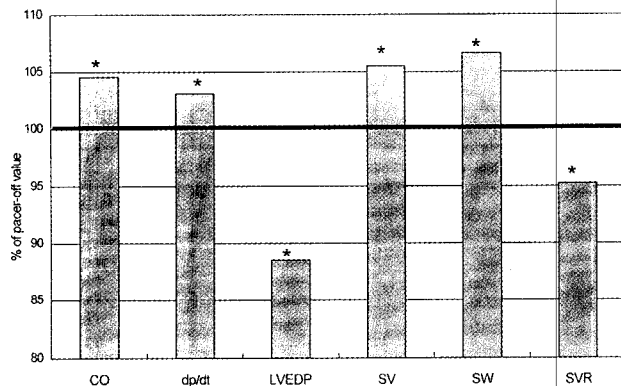


Fig. 3. Effect of muscle contraction(pacer-on) on circulatory function under the state of acute heart failure induced by imipramine in Group A. Asterisks(*) indicate $p < 0.05$ versus pacer-off data. Abbreviations are same as in Table 2.

dp/dt, LVEDP, SV, SW, mPCWP가 유의하게 변화되었다.(Fig.4) 이 상태에서 전이시킨 광배근을 자극하였더니 CO $16.7 \pm 7.2\%$, dp/dt $9.3 \pm 3.2\%$, SV $16.8 \pm 8.6\%$, SW $23.1 \pm 9.7\%$ 증가하였고, LVEDP $32.1 \pm 4.6\%$, mPCWP $17.7 \pm 9.1\%$, mPAP

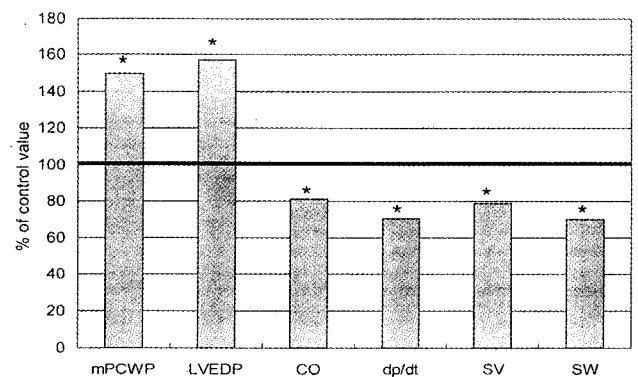


Fig. 4. Effect of doxorubicin injection with the amount of 1 mg/kg/wk for 8 weeks on circulatory function in Group B. Asterisks(*) indicate $p < 0.05$ versus data obtained before doxorubicin injection. Abbreviations are same as in Table 2.

$6.9 \pm 2.2\%$, SVR $13.4 \pm 4.8\%$, PVR $18.2 \pm 7.6\%$ 감소하였다 ($p < 0.05$)(Fig. 5). 그룹 A의 급성 심부전 상태와 그룹 B의 만성 심부전 상태에서 광배근 수축에 의한 혈역학적 변화의 폭을 비교하였을 때 CO, dp/dt, LVEDP, SV, SW이 그룹 B에서

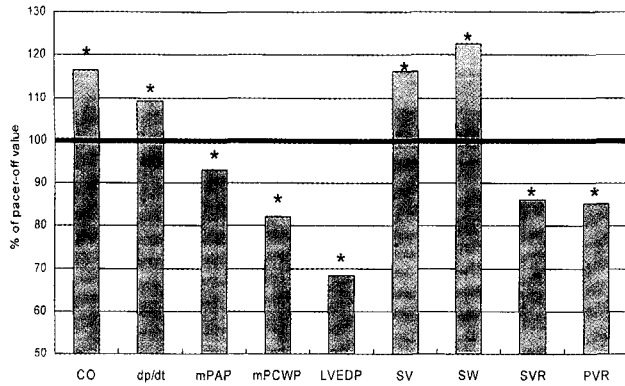


Fig. 5. Effect of muscle contraction (pacer-on) on circulatory function under the state of chronic heart failure induced by doxorubicin in Group B. Asterisks(*) indicates $p < 0.05$ versus pacer-off data. Abbreviations are same as in Table 2.

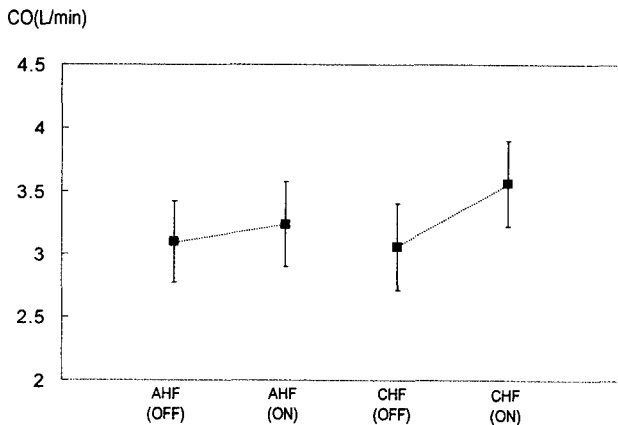


Fig. 6. Comparison of the augmentation difference of cardiac output(CO) by muscle stimulation. CO was more significantly augmented in chronic heart failure(CHF) group than in acute heart failure(AHF) group with pacer-on ($p = 0.049$).
* OFF; CO at pacer-off state, ON; CO at pacer-on state
* Y-axis represents CO(L/min)

더 크게 변화하였다($p < 0.05$)(Fig.6-10).

고 찰

심근성형술의 적응대상은 주로 말기 심부전 환자들이다. 실제 임상적용 결과, 상당수의 환자에서 증상이 호전된다고 하나 이는 주관적인 지표로 객관화시킬 수 있는데 한계가 있다. 그러므로 혈액학적 지표의 개선같은 객관적인 증거를 찾고자하는 노력이 계속되어 왔고 이것이 실험연구 측면에서 주된 연구과제라 하지 않을 수 없다. 그러나 혈액학적 효

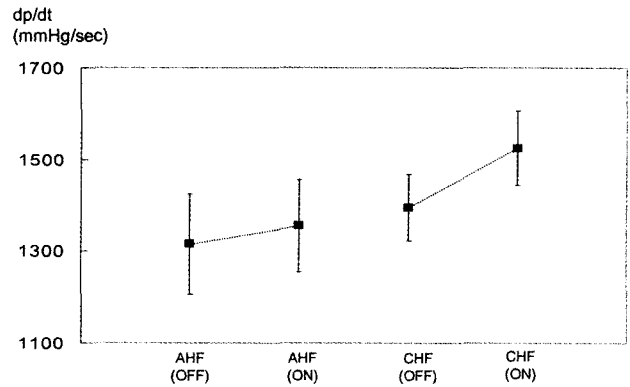


Fig. 7. Comparison of the augmentation difference of the rate of left ventricular pressure development(dp/dt) by muscle stimulation. dp/dt was more significantly augmented in chronic heart failure(CHF) group than in acute heart failure(AHF) group with pacer-on($p = 0.009$).

* OFF; dp/dt at pacer-off state, ON; CO at pacer-on state
* Y-axis represents CO(L/min)

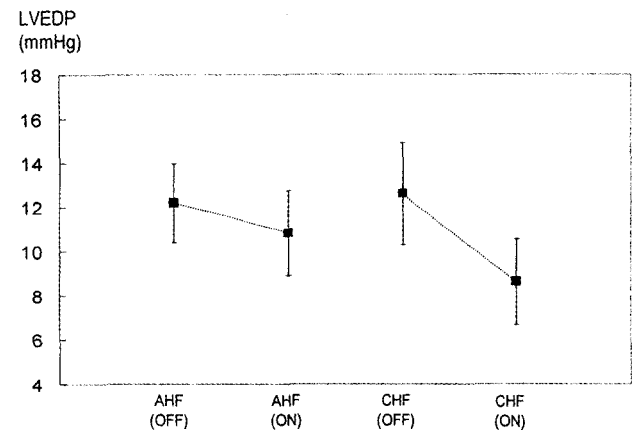


Fig. 8. Comparison of the augmentation difference of left ventricular end-diastole pressure(LVEDP) by muscle stimulation. LVEDP was more significantly augmented in chronic heart failure(CHF) group than in acute heart failure(AHF) group with pacer-on($p = 0.007$).

* OFF; dp/dt at pacer-off state, ON; CO at pacer-on state
* Y-axis represents CO(L/min)

과에 대한 실험연구에서도 결과가 차이가 나는 것은 우선 그 실험모델의 차이에서부터 비롯된다고 말할 수 있다. 지금까지 실험연구에 사용된 모델은 3가지로 첫째, 정상 심장 상태의 모델을 사용한 경우, 둘째, 베타 차단제같은 약물에 의한 일시적 급성 심부전 상태를 유도한 경우, 셋째 만성적인 심부전 상태의 모델을 만든 경우로 이는 다시 심근 기능을 저하시키는 doxorubicin이나 카드뮴(Cd)같은 약물을 장기적으

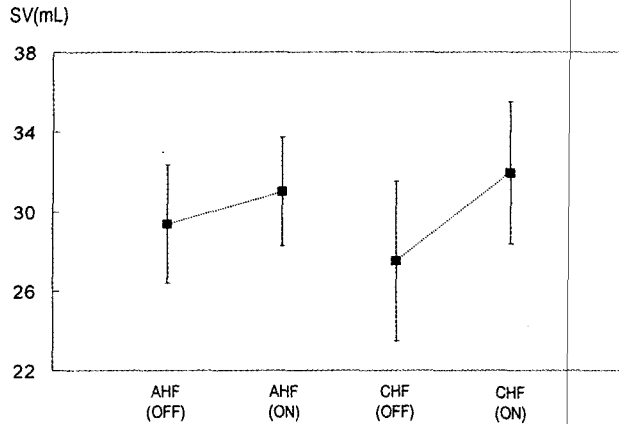


Fig 9. Comparison of the augmentation difference of left ventricular stroke volume(SV) by muscle stimulation. SV was more significantly augmented in chronic heart failure(CHF) group than in acute heart failure(AHF) group with pacer-on($p=0.033$).

* OFF; dp/dt at pacer-off state, ON; CO at pacer-on state
* Y-axis represents CO(L/min)

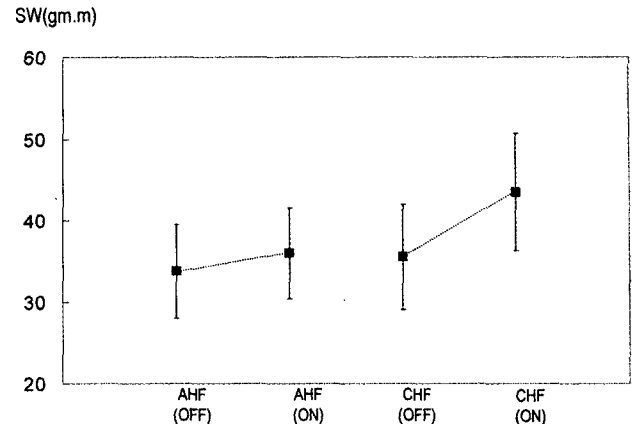


Fig 10. Comparison of the augmentation difference of left ventricular stroke work(SW) by muscle stimulation. SW was more significantly augmented in chronic heart failure(CHF) group than in acute heart failure(AHF) group with pacer-on($p=0.009$).

* OFF; dp/dt at pacer-off state, ON; CO at pacer-on state
* Y-axis represents CO(L/min)

로 투여하거나 또는 장기적인 빈맥(240~270회/분)상태의 유지로 심실확대를 시키는 방법¹⁷⁾과 외과적으로 관상동맥 분지의 결찰에 의해 심근 경색을 유발시키는 방법등이 있다¹⁸⁾. 그러나 이 어느 모델도 실제 임상에서 접하는 심근성형술의 주된 대상인 확장성 심근증 상태와 정확하게 일치하지 않는다. 또한 심근성형술에서는 병든 심장을 적출하지 않고 그대로 남겨 놓은 채 이를 골격근으로 보강하기 때문에 이에 감싸이는 심장과 본래의 위치로부터 전이된 골격근 사이에 발생하는 융합 정도에 따른 차이가 항상 변수로 내재되어 있다. 따라서 임상에서 주장하는 주관적 효과를 실험연구로 완전히 뒷받침하지 못하고 있는 실정인 상태이다¹⁹⁾. 그러나 이런 실험 모델상의 문제가 단기 혈역학적 효과, 특히 수축기 효과를 판정할 때에는 큰 제약이 되지 않는다고 생각된다. 왜냐하면 단기적인 경우 심근성형술의 적극적 요소인 광배근의 수축력이 최대인 상태이고 수동적 요소인 심근 상태가 개형(remodelling)되지 못한 최소의 상태이기 때문이다. 그렇지만 심근성형술에서 혈역학적 효과는 어디까지나 광배근과 심근 상호 작용에 의한 최종 산물인 까닭에 본 실험에서는 이 3가지 모델을 모두 사용하였으며 수술방법도 one-stage와 two-stage로 다르게 시행하였다. 우선 그룹 A의 정상 심장 모델의 경우에는 심근성형술 후 2개월 지나서 광배근을 자극하였을 때 혈역학적 지표상에서 평균 우심방압(mRAP)만 증가하고 나머지는 큰 변화가 없었다(Fig. 1). 이는 Chachques 등이²⁰⁾ 건강한 양을 모델로 심근성형술을 시행한 후 9개월 뒤에 심박출량 및 대동맥과 폐동맥의 최고 혈류속

도의 증가를 보고한 것과 대조된다. 아마도 이러한 혈역학적 효과의 차이는 본 연구 방법과 다른 몇 가지 차이에서 비롯되지 않았나 생각된다. 첫째, 본 연구와 달리 9개월이 지난 시점에서 검사를 하였기 때문에 보다 완벽한 광배근-심근 복합체를 형성했을 수 있고, 반대로 pacer-off 상태의 심근 기능의 변화로 pacer-on 상태의 변화폭이 클 수도 있었을 것이다. 둘째, 이들은 47~57Kg의 큰 양을 사용하였기 때문에 흉강 입구가 넓어 광배근의 유착이 거의 없었던 것으로 생각되며 광배근 자체에도 근섬유의 괴사, 위축, 퇴화, 심지어는 염증 반응까지도 없었다고 보고하고 있다. 그러나 이들과 같은 방법과 모델을 사용한 Lucas 등은²¹⁾ 본 연구에서처럼 심박출량과 좌심실 지표상의 변화를 찾을 수 없었다고 보고하고 있다. 이렇듯 정상 심장 상태에서 혈역학적 개선효과의 부재는 심근이 골격근과 같은 다른 조직에 의해 감싸이는 상황에 처하여도 적응할 수 있는 변형력이 있어 광배근 수축 때마다 심장의 전위(cardiac displacement)가 일어나기 때문이 아닐까 하는 가능성을 제시하는 연구 결과도 있다²²⁾. 본 연구에서 보인 평균 우심방압의 상승효과도 심박동수나 다른 전부의 지표가 차이가 없던 것을 고려하면 이러한 심장 전위의 결과라고 해석할 수 있겠다. 즉, 정중 흉골절개술 후 유착이 있던 심실부위는 제외하고 우심방 주위만을 박리하여 자유롭게 한 뒤, 그곳에 압력 측정용 카테터를 삽입하였기 때문에 심장 전위의 효과가 평균 우심방압의 상승을 가져왔을 것이라고 생각된다. 대부분의 정상 심장모델에서 심근성형술이 뚜렷한 혈역학적 변화를 가져오지 못하자 Chagas 등²³⁾과

Kao 등²⁴⁾은 베타 차단제인 propranolol을 사용하여 급성 심부전 모델을 만들어 심박출량의 증가를 보고하였다. 본 연구에서는 베타 차단제 대신 imipramine을 사용하였는데 이는 베타 차단제보다 골격근에 영향을 주지 않은 채 심근 부전만을 유도할 수 있기 때문이며²⁵⁾, 베타 차단제처럼 심박동수의 저하를 초래하지 않고 심실 수축력만 저하시키므로 만성 심부전 상태에 더 근접한 상황을 유도하여 심근성형술이나 심실보조장치의 수축효과 연구에 적합하다고 판단했기 때문이다. 실제 본 연구에서도 imipramine을 7.5 mg/kg/hour의 속도로 주입하여 30~40분 경과한 후에 측정된 혈액학적 자료를 보면 심박동수나 전부하, 그리고 말초 혈관 저항같은 혈액학 지표들에는 변화없이 좌심실 수축기 지표들만 감소하여 심부전 상태가 심실 수축력의 감소에 기인한 것임을 알 수 있다. 반면 propranolol에 의한 경우 심박동수가 감소하고 이차적으로 중심정맥압이 상승하는 까닭에 만성 심부전 모델과 더욱 차이가 나게 된다. 이 상태에서 광배근을 자극하였을 때 심박동수와 평균 우심방압, 평균 폐모세혈관 폐쇄압은 변화없었고 심박출량(4.5±1.8%), 좌심실 압력발생 속도(dp/dt 3.1±1.1%), 좌심실 이완기말압(11.7±4.7%)등 좌심실 수축기 지표가 개선되어 급성 심부전 상태에서 심근성형술의 수축기 보조 효과를 경험할 수 있었다. 그러나 Moreira 등은¹⁰⁾ propranolol에 의한 급성 심부전 모델을 이용하였을 때 심박출량을 37.4±5.3%까지 증가시켰고, 좌심실 이완기말압뿐 아니라 폐모세혈관 폐쇄압도 감소한다고 보고하였다. Kao 등은²⁴⁾ 더 나아가 수축기 대동맥압과 폐동맥압의 증가까지도 보고하였다. 본 연구에 비해 이렇게 혈액학적 지표의 개선 폭이 크게 차이 나는 것은 역시 광배근 수축력의 문제에서 기인하는 것으로 생각되는 바, 이를 본 연구의 방법과 비교하면 다음과 같다. 첫째, 이 두 연구에서는 광배근을 심근성형술전에 제자리(in situ)에서 사전 훈련시켰고 둘째, 혈액학 검사 시기를 심근성형술 직후에 실시하였으며 셋째, 심근성형술시 광배근이 심장을 심실 중격을 축으로 놓고 볼 때 반시계 방향으로 감싸도록 하였다는 점이다. 급성 심부전 모델을 사용하는 실험연구는 모두 광배근을 사전에 훈련시켰기 때문에 혈액학 검사시기도 심근성형술 직후에 시행한 것들이다. 이에 반해 본 연구에서는 심근성형술후 전이된 상태에서 근육 훈련을 시행했고 검사 시기도 또한 2개월이 지난 시점이었다. 그 결과 본 연구의 그룹 A에서 관찰한 광배근 수축력의 저하가 이런 미약한 정도의 혈액학적 효과밖에 가져오지 못했음을 설명해준다. 광배근으로 심장을 감싸는 방법에 있어서도 Kao 등²⁴⁾과 Magovem 등은²⁶⁾ 심실 중격을 축으로 반시계 방향으로 감싸는 것이 더욱 효과적이라고 주장하였으나 본 연구에서는 이럴 경우 광배근의 허혈 손상을 가장 많이 입은 원위부가 좌심실을 덮게되어 시계 방향으로

감싸게 되었다. 그러나 실제 임상에서 접하는 모델은 이런 인위적인 급성 심부전 상태가 아닌 까닭에 본 연구에서는 doxorubicin을 주입하여 만성 심부전 상태를 만들었다. Doxorubicin은 사람에서와 마찬가지로 개에서 주입 용량에 비례하여 심부전 증세를 나타낸다. 다만 부작용으로 각종 장기 부전 증세가 동반되는 일이 많아 본 연구와 같은 큰 스트레스가 가해지는 경우 실험견의 생존율이 매우 저조하다는 단점이 있다²⁷⁾. 본 연구에서도 이런 연유로 심근성형술 시행 후 2주이상 생존시킬 수 없었다. 그래서 그룹 B의 실험견에서는 다음과 같이 실험 방법에 변화를 주었다. 즉, doxorubicin의 각종 부작용이 8주이후에 현저하게 나타나기 때문에 doxorubicin 투여기간을 다른 연구에서와 달리 8주로 줄이고 만성 심부전 모델에서 광배근 수축에 의한 혈액학 자료를 얻기 위해 광배근을 제자리(in situ)에서 먼저 훈련시켰다. 이를 imipramine 투여후와 비교하여 볼 때 심박출량, dp/dt, 좌심실 이완기말압의 변화는 비슷하나 좌심실 수축기 압의 변화가 없었고, 평균 폐동맥 폐기압이 증가되어 있었다. 평균 우심방압과 체혈관 저항도 증가되어 있는 듯 보였으나 그룹 A의 대조치와 비교하였을 때 통계적으로 유의하지는 못했다(각각 p=0.08, p=0.17). 따라서 이 모델에서 접하는 말기 심부전 환자들과 보다 가까운 실험모델이라 할 수 있겠다. 이 상태에서 심근성형술 직후 사전에 훈련된 광배근을 자극하였을 때 심박출량과 좌심실 수축기 지표뿐 아니라 평균 폐동맥 폐기압의 호전까지도 관찰할 수 있었다. Doxorubicin을 사용하여 같은 모델을 만든 후 one-stage로 심근성형술을 시행한 Cheng 등은¹¹⁾ 방사선 동위원소를 이용한 혈관 조영술(MUGA scan)로 좌심실 구혈율(ejection fraction)의 증가와, 심도자 검사로 오직 좌심실 이완기말압의 감소만을 관찰하였다. 관상동맥의 분지 결찰에 의한 또다른 실험 모델을 사용한 연구에서 Millner 등은²⁸⁾ 오직 volume-loading 시에만 심박출량, 폐동맥 폐기압의 유의한 차이를 목격하였다. 이에 비해 본 연구에서는 보다 현저한 혈액학적 개선 효과를 관찰하였는데 이는 Cheng 등과 Millner 등이 각각 one-stage 심근성형술후 3, 4개월 지나서 혈액학 검사를 시행한 것과 달리, 급성 심부전 모델을 사용한 Moreira 등¹⁰⁾과 Kao 등²⁴⁾처럼 심근성형술 직후에 검사하였기 때문이다. 그러므로 광배근의 수축력이 보존되어 좌심실 수축력은 물론 전부하 지표와 체혈관 저항까지도 개선된 것 같다. 평균 폐동맥과 폐혈관 저항의 감소는 예상밖의 결과로 측정 당시 과호흡(hyperventilation)에 의한 영향으로 생각된다. 그룹 A와 B의 심부전 모델에서 광배근 수축으로 개선된 혈액학 지표중 증감폭에 따른 변화를 살펴보면 심박출량, dp/dt, 좌심실 이완기말압, 일회 심박출량, 좌심실 박출 작업량면에서 그룹 B 심부전 모델에서의 개선효과가 더욱 뚜렷하였다(Fig.6-10). 이

지표들은 모두 좌심실 수축력의 지표들이고 그룹 A에서 유도된 급성 심부전 상태와 그룹 B의 만성 심부전 상태가 이런 좌심실 혈역학 지표들 면에서 통계학적으로 차이가 없기 때문에($p>0.05$)(Table 2) 결국 이러한 차이는 심부전 모델의 차이에서보다는 주로 광배근 수축력의 차이에서 왔다고 판단된다. 그것은 그룹 B의 만성 심부전 모델에서는 사전에 근육 조건화 훈련을 실시하였기 때문에 혈역학 검사당시 허혈성 손상 및 피로에 강한 상태로 이미 적응되어 활발하게 수축한 반면, 급성 심부전 모델에서는 광배근을 심장쪽으로 전이 시킨 상태에서 6주간 근육 훈련을 실시하여 유착 및 조직 괴사가 진행된 상태였음을 육안으로 확인할 수 있었기 때문이다. 그러므로 심근성형술의 수축기 혈역학적 지표에 미치는 영향을 평가하는데 있어서는 수동적 요소인 심부전 모델의 차이보다는 적극적 요소인 광배근 수축력의 차이가 더욱 크다고 할 수 있다. 골격근은 심근에 비해 보통 5~10배의 수축력을 발휘할 수 있다²⁹. 이런 수축력이 유지되는 한 혈역학적 효과는 자명한 것 같다. 그러나 반대로 수축력을 상실한다면 심근성형술은 그 가치를 상실할 수 밖에 없다. 물론 진행되는 심근 확대를 막아 그 반작용으로 증상이 호전된다는 이론도 있으나⁴⁰, 이런 cardiac binding만으론 기능 상태의 개선이 미약하다. 그러므로 심근성형술의 혈역학적 효과를 기대하기 위해서는 광배근의 수축력을 보존하는 것이 제일 중요한 관건임을 이 연구에서 다시한번 알 수 있었다. 또한 이 연구에서 비록 정확하게 비교되지는 않았지만 two-stage로 심근성형술을 시행하는 것이 광배근을 보호할 수 있는 방법중의 하나임을 알 수 있었는데 이는 아마도 심근의 허혈 손상에 대한 preconditioning과 같은 기전으로 광배근을 허혈 손상으로부터 preconditioning시키는 효과와 같다고 생각된다. 또한 전이되는 광배근에 얇은 섬유성 옷을 입혀 외부로부터 염증 세포나 육아 세포의 침입을 방지시켜 근막 안에 싸여 있는 근섬유들을 보호하는 효과가 있다고 추측된다. 따라서 앞으로 이런 골격근 보호(skeletal muscle protection)와 관련된 분야의 연구가 선행되어야 할 것이다. 아울러 개흉 방법도 늑간 개흉술보다 정중 흉골술을 통한 방법이 전이된 광배근의 유착을 최소화시킬 수 있다고 생각된다. 결론적으로, 심근성형술후 수축 보강효과는 정상 심장 상태가 아닌 심부전 상태에서만 나타나고, 그것의 극대화를 위해서는 심부전 모델의 차이보다는 활발한 광배근의 수축력 유지 문제가 관건임을 알 수 있다.

결 론

역동적 심근성형술이 단기 혈역학적 지표에 미치는 변화를 살펴보고자 10마리의 한국산 잡견을 대상으로 실험하여

심근성형술후 수축 보강효과는 정상 심장 상태가 아닌 심부전 상태에서만 나타나고, 그것의 극대화를 위해서는 심부전 모델의 차이보다는 활발한 광배근의 수축력 유지 문제가 관건임을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Chiu RC-J. *Dynamic cardiomyoplasty : Efficacy and Mechanisms*. Cardiac Chronicle 1992;6:1-5.
2. Carpentier A, Chachques JC. *Myocardial substitution with a stimulated skeletal muscle: first successful clinical case*. Lancet 1985;1:1267.
3. Magovern JA, Furnary AP, Christlieb IY, et al. *Indications and risk analysis for clinical cardiomyoplasty*. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1991;3:145-8.
4. Walsh G, Chiu R, C-J. *Skeletal muscle for cardiac repair and assist. A historical overview*. In: Chiu RC-J. (ed): *biomechanical cardiac assist Futura Publishing Company, Mount Kisco, New York, 1986, 1-18*.
5. Armenti F, Bitto T, Macoviak JA, et al. *Transformation of skeletal muscle for cardiac replacement*. Surg Forum 1984;35:258-60.
6. Dewar ML, Chiu RC-J. *Cardiomyoplasty and pulse-train stimulator*. In: Chiu RC-J(ed): *Biomechanical cardiac assist. Futura Publishing Co. Mount Kisco, New York, 1986, 43-58*.
7. Grandjean PA, Austin L, Chan S, et al. *Dynamic cardiomyoplasty : clinical follow-up results*. J Card Surg 1991;6(Suppl):80-8.
8. Moreira LFP, Stolf NA, Bocchi EA, et al. *Clinical and left ventricular function outcomes up to five years after dynamic cardiomyoplasty* J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109:353-63.
9. Chiu RC-J. *Dynamic cardiomyoplasty for heart failure*. Br Heart J 1995;73:1-3.
10. Moreira LFP, Chagas AC, Camarano GP, et al. *Cardiomyoplasty benefits in experimental myocardial dysfunction*. J Card Surg 1989;4:164-70.
11. Cheng W, Justicz AG, Soberman MS, et al. *Effects of dynamic cardiomyoplasty on indices of left ventricular systolic and diastolic function in a canine model of chronic heart failure*. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103:1207-13.
12. El Oakley RM, Jarvis JC. *Cardiomyoplasty. A critical review of experimental and clinical results*. Circulation 1994;90:2085-90.
13. Kawaguchi O, Goto Y, Futaki S, et al. *Mechanical enhancement and myocardial oxygen saving by synchronized dynamic left ventricular compression*. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:573-81.
14. Capouya ER, Gerber RS, Drinkwater DC Jr., et al. *Girdling effect of nonstimulated cardiomyoplasty on left ventricular function*. Ann Thorac Surg 1993;56:867-71.
15. Lee KF, Dignan R, Parmar JM, et al. *Effects of dynamic*

- cardiomyoplasty on left ventricular performance and myocardial mechanics in dilated cardiomyopathy.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:124-31.
16. Vaynbalt M, Chiavarelli M, Shah H, et al. *Cardiac binding in experimental heart failure.* Ann Thorac Surg 1997;64:81-5.
 17. Armstrong PW, Stopps TP, Ford SE, et al. *Rapid ventricular pacing in the dog: Pathophysiologic studies of heart failure.* Circulation 1986;74:1075-84.
 18. Millner RW, Mann JM, Pearson I, et al. *Experimental model of left ventricular failure.* Ann Thorac Surg 1991; 52:78-83.
 19. Kern KB, Fenster PE. *Evaluation of cardiomyoplasty and skeletal muscle ventricle procedures in a clinically realistic animal model.* J Heart Lung Transplant 1992;11: S328-33.
 20. Chachques JC, Grandjean P, Schwartz K, et al. *Effect of latissimus dorsi dynamic cardiomyoplasty on ventricular function.* Circulation 1988;78:III 203-16.
 21. Lucas CM, Van der Veen FH, Cheriex EC, et al. *Long-term follow-up (12 to 35 weeks) after dynamic cardiomyoplasty.* J Am Coll Cardiol 1993;22:758-67.
 22. Thelin S, Vedung S, Nylund U, et al. *Experimental dynamic cardiomyoplasty in sheep.* Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1992;26:1-7.
 23. Chagas AC, Moreira LFP, da Luz PL, et al. *Stimulated preconditioned skeletal muscle cardiomyoplasty. An effective means of cardiac assist.* Circulation 1989;80:III 202-8.
 24. Kao RL, Christlieb IY, Magovern GJ, et al. *The importance of skeletal muscle fiber orientation for dynamic cardiomyoplasty.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:134-40.
 25. Lucas CM, Cheriex EC, van der Veen FH, et al. *Imipramine induced heart failure in the dog: a model to study the effect of cardiac assist devices.* Cardiovasc Res 1992; 26:804-9.
 26. Magovern JA, Furnary AP, Christlieb IY, et al. *Right latissimus dorsi cardiomyoplasty for left ventricular failure.* Ann Thorac Surg 1992;53:1120-2.
 27. Magovern JA, Christlieb IY, Badylak SF, et al. *A model of left ventricular dysfunction caused by intracoronary Adriamycin.* Ann Thorac Surg 1992;53:861-3.
 28. Millner RW, Burrows M, Pearson I, et al. *Dynamic cardiomyoplasty in chronic left ventricular failure: an experimental model.* Ann Thorac Surg 1993;55:493-501.
 29. Salmons S, Jarvis JC. *Cardiomyoplasty : the basic issues.* Cardiac Chronicle 1990;4:1-7.

=국문초록=

배경: 역동적 심근성형술에서 골격근 수축에 의한 단기 혈역학적 변화를 관찰하고 이에 미치는 인자를 분석하고자 하였다. **대상 및 방법:** 이를 위해 20-30kg 사이의 한국산 잡견 10마리를 두 그룹으로 나눠 심장 상태를 정상과 심부전 상태로 구분하였고 골격근 상태도 활성화 및 수축력의 차이가 나도록 구분하였다. 그룹 A에서는 5마리의 정상 심장상태의 실험견에 심근성형술을 시행한 뒤 8주후 혈역학 검사를 실시하였고, 그룹 B에서는 5마리의 실험견에 8주동안 매주 1 mg/kg의 doxorubicin을 주입하여 만성 심부전 상태를 만들면서 동시에 좌측 광배근의 사전 조건화를 위한 근육훈련을 한후 심근성형술을 시행하고 바로 혈역학 검사를 실시하였다. **결과:** 그룹 A의 정상 심장 상태에서 광배근 수축으로 평균 우심방 압력을 제외한 나머지 좌심실 혈역학 지수에는 유의한 변화가 없었다. 그룹 B에서는 광배근 수축으로 심박출량(cardiac output; CO)은 $16.7 \pm 7.2\%$, 좌심실 압력발생 속도(positive pressure development rate of left ventricle; dp/dt)는 $9.3 \pm 3.2\%$, 일회 심박출량(stroke volume; SV)은 $16.8 \pm 8.6\%$, 좌심실 박출작업량(left ventricular stroke work; SW)은 $23.1 \pm 9.7\%$ 증가하였고, 좌심실 이완기말압(left ventricular end-diastole pressure; LVEDP)은 $32.1 \pm 4.6\%$, 평균 폐동맥쇄기압(mean pulmonary capillary wedge pressure; mPCWP)은 $17.7 \pm 9.1\%$ 감소하였다($p < 0.05$). 그러나 그룹 A에서 imipramine을 7.5 mg/kg/hour의 속도로 34 ± 2.6분 투여하여 CO이 $17.5 \pm 2.7\%$, 좌심실 수축기압(left ventricular systolic pressure)이 $15.8 \pm 2.5\%$ 감소하고 LVEDP가 $54.3 \pm 15.2\%$ 증가한 일시적 급성 심부전 상태를 유도한 뒤 ($p < 0.05$), 이 상태에서 광배근을 자극하였더니 CO은 $4.5 \pm 1.8\%$, dp/dt는 $3.1 \pm 1.1\%$, SV는 $5.7 \pm 3.6\%$, SW는 $6.9 \pm 4.4\%$ 증가하였고, LVEDP는 $11.7 \pm 4.7\%$ 감소하였다($p < 0.05$). 그룹 A의 급성 심부전 상태와 그룹 B의 만성 심부전 상태에서 모두 광배근 수축으로 변화한 CO, dp/dt, SV, SW, LVEDP 같은 좌심실 혈역학 지표들의 변화의 폭을 비교하면 그룹 B에서 그룹 A에서보다 더 컸다($p < 0.05$). 그룹 A에서 유도된 급성 심부전 상태와 그룹 B의 만성 심부전 상태가 CO, dp/dt, SV, SW, LVEDP 같은 좌심실 혈역학 지표들 면에서 통계학적으로 차이가 없고($p > 0.05$), 육안적으로 광배근을 관찰하였을 때 그룹 A에서는 광배근의 유착 및 염증소견이 모두에서 있었고 그중 2마리에서는 광배근의 수축을 목격할 수 없었던 반면, 그룹 B에서는 5마리 모두에서 광배근이 활발하게 수축하였다는 점을 함께 고려하면 그룹 B에서의 더 큰 증폭 효과가 광배근의 활성화 및 수축력의 차이로부터 기인한다고 평가할 수 있다. **결론:** 이상에서 역동적 심근성형술의 수축기 혈역학적 변화는 심부전 상태에서만 긍정적인 개선 효과를 나타내며, 그 효과의 극대화를 위해서는 근육의 수축력을 유지하는 것이 매우 중요함을 알 수 있다.

- 중심단어:**
1. 심근 성형술
 2. 정상상태
 3. 심부전 상태
 4. 근육수축력