

백서 동종이식 심장모델에서 기계적 경심근 혈관재형성의 심근 혈류 개선 효과: 급성기 모델

전양빈* · 신성호** · 정원상*** · 강정호***

Myocardial Perfusion after Transmyocardial Mechanical Revascularization in Rat Heart Transplant Model, Acute Model

Yang-Bin Jeon, M.D.*, Sung Ho Shinn, M.D.**, Won Sang Chung, M.D.***, Jung Ho Kang, M.D.***

Background: Transmyocardial revascularization (TMR) in end stage ischemic heart disease results in variable clinical responses. We investigated the acute effect of early reperfusion and the angiogenesis after formation of the transmyocardial channel in a transplanted rat heart model with acute myocardial infarction. **Material and Method:** In the 30 transplanted hearts we induced acute myocardial infarction by ligating the proximal left coronary artery and inserted a porous 22G intravenous cannula into the left ventricle. After ten minutes of reperfusion, we removed the cannula. At every stage, we recorded the heart rate, QRS size, and left coronary arterial blood flow using the electrocardiogram and Doppler. One week later the rats were sacrificed and evaluated for the patency of intramyocardial channels and the angiogenesis. **Result:** The heart rates after ligation and after cannula insertion were 239.1 ± 61.7 , 235.8 ± 58.0 bpm respectively, and they were statistically significantly slower than that of before ligation, 277.6 ± 40.3 bpm ($p=0.017$, $p=0.007$ respectively). QRS sizes before ligation, after ligation, and after cannula insertion were 3.6 ± 3.3 mm, 2.8 ± 3.3 mm, and 2.4 ± 2.2 mm, respectively, and there was no significant difference in the three groups. Doppler findings after ligation showed that average peak and mean values of coronary perfusion were significantly decreased from 2.11 ± 0.17 kHz, 1.25 ± 0.22 kHz to 0.83 ± 0.15 kHz, 0.38 ± 0.11 kHz ($p < 0.05$ respectively). After insertion of the porous cannula, the average peak and mean values of coronary perfusion were 0.61 ± 0.05 kHz and 0.33 ± 0.05 kHz respectively, but there was no statistically significant change compared to values after ligation. In all cases except one, pathologic findings showed no patent channels in the acute stage, however, one case showed the angiogenesis. **Conclusion:** We confirmed that TMR in a rat heart transplant model did not show blood flow through the channel in the acute stage. However, reperfusion effect in some cases had a potential for angiogenesis.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2005;38:468-475)

Key words: 1. Ischemic heart disease
2. Myocardial revascularization
3. Angiogenesis

*가천의과대학교 길병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Gachon Medical School, Gil Heart Center

**울산대학교 서울아산병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan

***한양대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Hanyang University

논문접수일 : 2005년 5월 9일, 심사통과일 : 2005년 7월 7일

책임저자 : 전양빈 (405-760) 인천시 남동구 구월동 1198, 가천의대 길병원 심장센터 흉부외과

(Tel) 032-460-3656, (Fax) 032-460-3117, E-mail: junyb@ghil.com

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

1933년 Wearn 등[1]이 심근 내에 굴모양혈관(sinusoids)이 존재함을 증명한 이후, 경심근 혈관재형성술은 초기에 심근 관류의 증가를 증명하지는 못했지만, 그럼에도 불구하고 최근 관상동맥 우회술의 적응증이 되지 않는 환자에서 관상동맥 혈류를 유지하고 허혈 상태를 회복할 수 있음을 보여 주었다[2,3]. 또한 동물실험에서 경심근 혈관재형성술이 심근경색의 크기를 줄이고, 수축능력을 보존하고[4], 혈관신생을 자극하고[5], 심근의 탈신경화(denervation)[6]와 혈관 성장 인자의 생성을 유발하는 것을 보고하였다[5]. 심실-심근간 경심근 통로의 장기적인 개통 여부에 대해서는 논쟁의 여지가 있으며[7-9] 현재 혈관 신생 가설과 심장신경의 탈신경화 가설이 많은 지지를 받고 있다. 지금까지 자가 심장의 허혈성 심질환과 관련하여 심실-심근간 통로 형성과 혈관신생에 대한 동물 실험은 많이 보고되었지만, 동종 이식 심장 모델에서의 실험 연구는 없었다.

본 연구에서는 결가지혈류(collateral circulation)가 거의 없고 신경전도가 배제된 상태인 백서 동종이형 이식심장 모델을 사용하여 심전도와 도플러 초음파로 기계적 혈관재형성술의 급성기 심근 관류 효과를 알아 보고자 하였고 단기 혈관신생 가능성을 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1) 실험 동물

몸무게가 200~350 g 사이의 백서를 이용하였다. 몸무게가 200~250 gm 사이의 암컷 백서(female rat)를 기증군으로 하였으며, 몸무게가 300~350 gm 사이의 수컷 백서(male rat)를 수혜군으로 하였다. 어떠한 수술적 처치가 없었던 6마리의 이식백서를 대조군으로 하고, 실험군은 기증자와 수혜자 각각 50마리씩으로 하여 이들 중 이식 수술 후에 실험에서 조직검사까지 성공하였던 30예를 선정하였다. 수술 전후의 모든 처치는 National Research Council's Guidelines for The Use of Laboratory Animals (NIH publication 85-23, revised 1985)에 따랐다.

2) 마취

에테르(ether) 마취병에 넣어 마취를 유도한 후 50 mL 원심분리관에 거즈를 반쯤 채우고 에테르를 2~4 mL 채운 다음 쥐의 안면부에 썬워 자연스럽게 흡입하도록 하였다.

3) 이식수술 및 실험 방법

기증군 백서의 복부 털을 깎고 양와위로 수술대에 안착시킨 후 베타딘으로 수술부위를 닦아 내었다. 수술 방법은 6배율 현미경 하에 정중절개를 통하여 복부를 열고 횡격막을 연 후 양측 액와선을 따라 흉곽을 절개하여 심장과 폐를 노출하였다. 심막을 제거한 후 흉선을 박리하고 먼저 좌우 상대정맥을 묶고 분리하였다. 흉정맥(azygos vein)을 묶고 분리한 후 무명동맥 아래에서 대동맥을 분리 절제하였다. 하대 정맥을 통해 4°C 생리 식염수 3~4 mL를 주입한 후 하대 정맥을 묶고 분리하였다. 폐정맥을 한번에 결찰 분리하고 폐동맥을 절단하여 4°C 생리 식염수에 침수시켰다. 수혜군 백서를 상기와 같은 방법으로 수술대에 안착시킨 후 정중으로 복부를 절개하고 복부 대동맥과 하행 대정맥을 박리 노출하였다. 미세수술용 혈관 겸자를 이용해 신동맥 하방으로 대동맥과 대정맥을 함께 겸자(clamping)한 후 대동맥을 종으로 절개하여 9-0 monofilament 봉합사를 이용하여 공여 대동맥과 연속 단측 문합(continuous End-to-Side anastomosis)하였다. 하행 대정맥을 종으로 절개하여 같은 방법으로 공여 폐동맥과 문합하였다. 문합술이 끝난 후 혈관 겸자를 풀고 지혈한 다음 재관류 후 이식심장의 박동이 규칙적으로 돌아오는 것을 확인하고 다음 실험을 하였다. 이식심장의 박동이 규칙적으로 회복된 후 좌관상동맥의 근위부를 8-0 prolene® 봉합사로 묶었다(Fig. 1A). 결찰 후 5분 경과 후 좌심실 챔부에 22 G (지름 0.8 mm) 다공 캐놀라를 1통로/1 cm²로 두 군데 삽입하였다(Fig. 1B). 이때 헤파린은 사용하지 않았다. 다공 캐놀라의 끝에서 3 mm 위치에 지름 0.5 mm의 구멍을 양측면에 만들고 백서의 심근두께에 해당하는 6 mm 위치에 실리콘 고리를 부착하였다(Fig. 2). 다공 캐놀라를 통해 심실 내 혈액이 분출하는 것을 확인하고 10분간 캐놀라 입구를 막아 놓은 후 제거하고 면봉을 이용해 지혈하였다. 실험이 끝난 후 복막과 피부를 한 층으로 봉합한 후 베타딘으로 소독하고 충분히 회복된 뒤 쥐우리에 옮겨 관찰하였다.

4) 모니터

심장이식이 완료된 후부터 심전도를 간헐적으로 측정하였다. 좌관상동맥 차단 5분 후 심전도를 측정하고, 2 mm 혈류도플러(Koven Technology, Inc, St. Louis, MO) 탐침(probe)으로 차단 이하 부위의 좌관상동맥 혈류를 측정하였다. 또한 경심근 다공 캐놀라 천자 후 10분에 위와 같

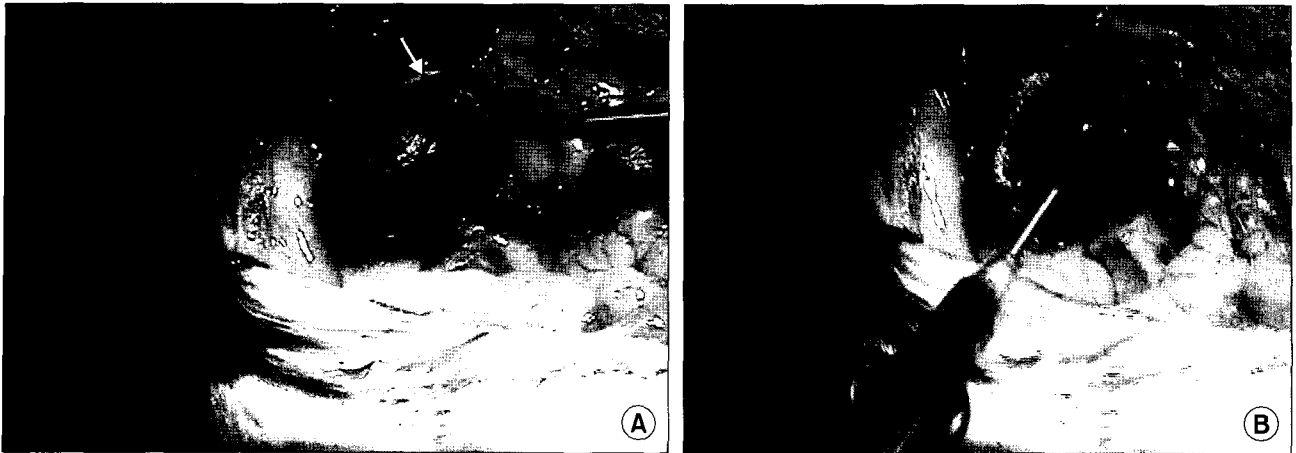


Fig. 1. (A) Ligation of the left coronary artery (arrow) in a transplanted donor heart, (B) Transmyocardial revascularization in an infarcted left ventricle of transplanted heart.

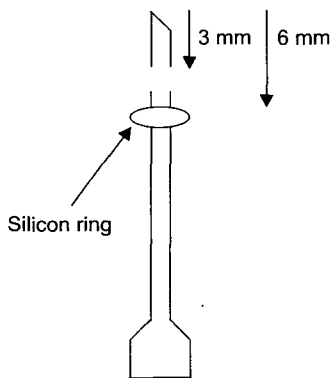


Fig. 2. A porous 22 gauge intravenous cannula was constructed for transmyocardial revascularization. Two holes were punctured at the sides of the cannula 3 mm from the tip of the cannula and the silicon ring was fixed at a site 6 mm from the tip of the cannula.

은 방법으로 심전도와 혈류도플러를 측정하였다.

5) 수술 후 경과 및 실험 동물 희생

수술 후 7일부터 14일 이내에 조직검사를 위해 희생시켰는데 전 실험과 동일하게 에테르를 충분히 흡입하여 호흡마비를 유도해 절명시킨 후 복부에 이식된 심장을 적출하여 적출된 심장을 10% 중성 포르말린에 보관하여 향후 조직학적 검사를 시행하였다.

6) 병리학적 검사

채취된 백서의 심장을 10% 중성 포르말린에 담가 고정하였으며, paraffin embedding process를 거쳐 심첨부에서 5

Table 1. Doppler ultrasonography readings

	Average peak value (kHz)	Average mean value (kHz)
Pre-ligation	2.11 ± 0.17	1.25 ± 0.22
Ligation	0.83 ± 0.15	0.38 ± 0.11
Cannula perfusion	0.61 ± 0.05	0.33 ± 0.05

mm 간격으로 통로에 직각으로 심장조직편(heart slide)을 만들었다. 각 section은 Hematoxylin and Eosin (H&E)으로 염색하고, 허혈성 심근을 확인하기 위해 Masson-Trichrome 염색을 시행하였으며 병리 전문의가 판독하였다. 백서의 심근 구조에서 혈관재형성의 효과를 평가하기 위하여, 첫째, 혈관재형성의 개통성 유지와 혈류 여부를, 둘째, 혈관재형성 쥐의 심근 손상 정도와 섬유화의 정도를 관찰하였으며, 셋째, 심근에서 혈관재형성이 이루어져 미세혈관이 나 모세혈관의 밀도가 증가되어 나타나는지를 확인하였다.

7) 통계적 처리

자료의 분석 및 통계 처리는 전문 통계 프로그램 패키지인 SPSS (SPSS for windows, version 11.5, SPSS Inc, Chicago, Ill)를 이용하였으며, 모든 연속변수는 평균±표준편차로 나타내었으며, p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 하였다. 좌관상동맥 차단 및 경심근 다공 캐넬라 삽입과 관련된 도플러 혈류의 변화와 심전도상의 심박수 및 QRS 크기의 변화는 Wilcoxon signed rank 법을 이용하여 비교하였다.

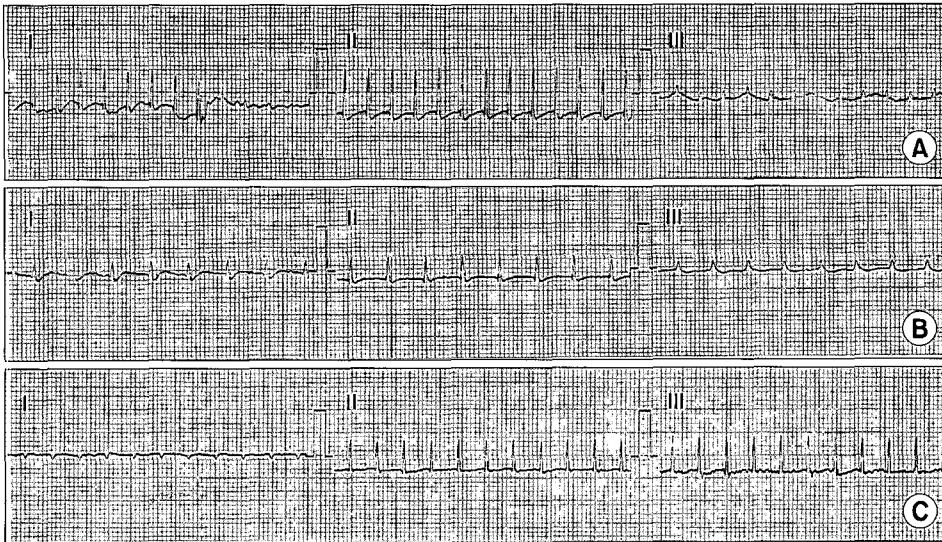


Fig. 3. EKG readings in pre-ligation (A), after ligation (B) and after transmyocardial porous cannula insertion (C).

결 과

모두 30마리의 백서에서 이소성 심장이식을 시행하였다. 이식 직후 처음에 심실세동을 보이는 경우가 있었으나 곧 회복되었다. 마취 후 이식 전 자가심장 박동수는 320.9 ± 48.0 으로 측정되었다. 전체 심전도 유도에서 심전도가 잘 측정되지는 않았고 심전도유도 III에서만 유독 전례가 관찰되었다. 또한 자가심장의 심근경색시 발생하는 심실부정맥은 이소성 이식 심장에서 관찰되지 않았다.

1) 혈류도플러 초음파 검사(Koven Technology, Inc, St. Louis, MO) 평가

좌관상동맥 결찰 전 혈류도플러 관독은 최고값(peak value)이 평균 2.11 ± 0.17 kHz, 중간값(mean value)이 평균 1.25 ± 0.22 kHz였다. 좌관상동맥 결찰 후 측정된 혈류도플러 관독은 최고값과 중간값의 평균값이 0.83 ± 0.15 kHz와 0.38 ± 0.11 kHz로 현저하게 감소하여 심장이 허혈 상태를 확인할 수 있었다($p < 0.05$). 경심근 다공 캐놀라 삽입 후 혈류도플러 검사 최고값은 0.61 ± 0.05 kHz, 중간값은 0.33 ± 0.05 로 결찰 전에 비해 감소되었다($p < 0.05$)(Table 1). 그러나 캐놀라 삽입 후 혈류도플러 검사 결과는 결찰 후 검사 결과와 비교할 때 통계학적으로 유의하지 않았다($p > 0.05$).

2) 심전도 평가

전례에서 심전도를 측정했지만 골격근의 수축 등으로

Table 2. Heart rates and QRS sizes

	Heart rate (BPM)	QRS size (mm)
Pre-ligation	277.6 ± 40.3	3.6 ± 3.3
Ligation	239.1 ± 61.7	2.8 ± 3.3
Cannula perfusion	235.8 ± 58.0	2.4 ± 2.2

인한 방해 때문에 전체 심전도 유도에서 잘 측정되지는 않았다(Fig. 3). 그러나 제III유도에서만 관독이 가능하였기 때문에 제III유도를 분석하여 심박동수와 QRS의 크기를 비교하였다(Table 2). 좌관상동맥 결찰 전 심박동수는 평균 277.6 ± 40.3 회/분이었고, 결찰 후 239.1 ± 61.7 회/분으로 의미있게 감소하였다($p = 0.017$). 그러나 경심근 다공 삽입관 삽입 후 심박동수는 235.8 ± 58.0 회/분으로 결찰전의 값보다는 감소했지만($p = 0.007$) 결찰 후 값과는 큰 차이가 없었다($p > 0.05$).

QRS의 크기는 결찰 전 3.6 ± 3.3 mm, 결찰 후 2.8 ± 3.3 mm, 다공 삽입관 삽입 후 2.4 ± 2.2 mm로 세 군간에 큰 차이가 없었다($p > 0.05$). 이상의 결과로 볼 때 경심근 다공 캐놀라 삽입으로 인한 급성기 혈류 개선의 효과는 없었고 보여진다.

3) 병리학적 검사

혈관재형성 주위의 섬유화는 정도에 따라 경도(Grade I), 중등도(Grade II), 중증도(Grade III)로 나누었으며 혈관재형성과 혈류 여부를 검사하였다. 병리 조직 검사에서

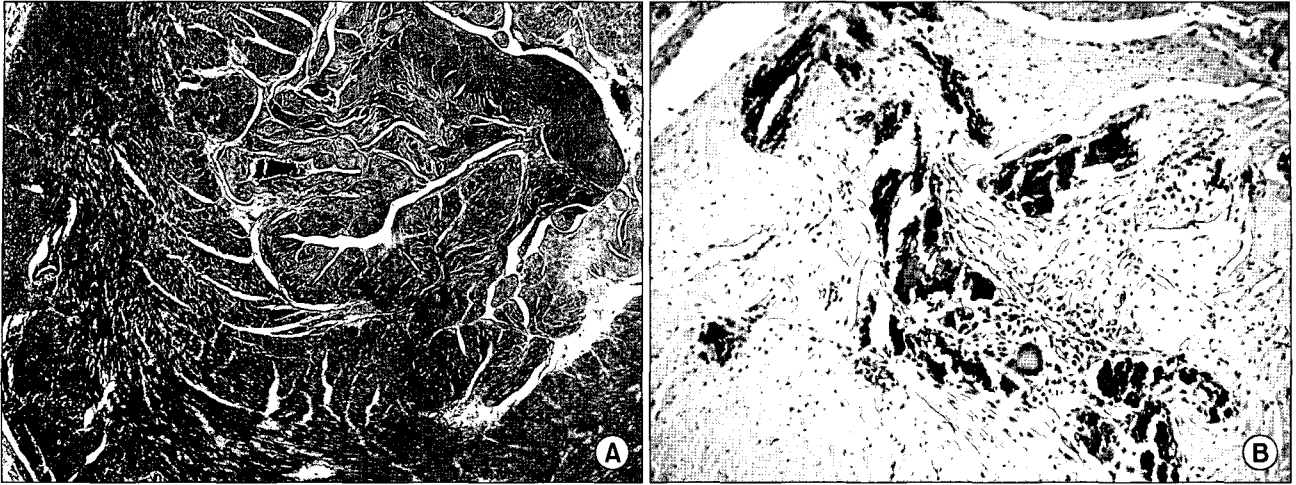


Fig. 4. Histologic examination shows massive fibrosis and calcification in the endocardium. (A) Masson-Trichrome stain clarifies the ischemic area in the endocardium as a blue color stain and in the myocardium as a red color stain. $\times 40$ (B) Hematoxylin and Eosin (H&E) stain shows massive fibrosis and calcification in the endocardium. $\times 200$.

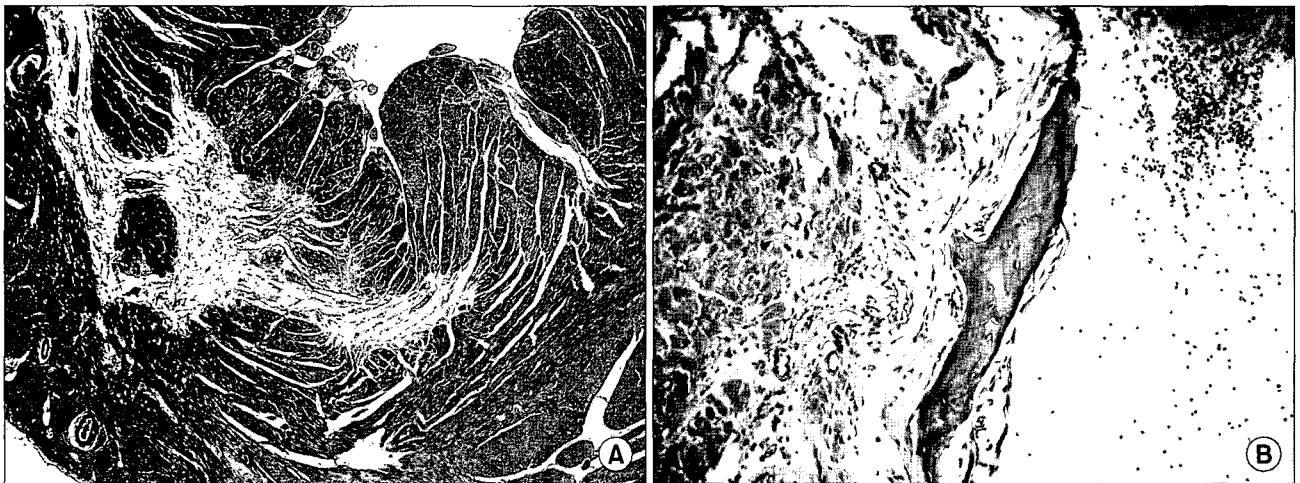


Fig. 5. Some rats show ossification combined with fibrosis. (A) Masson-Trichrome stain, $\times 40$. (B) H&E stain, $\times 200$.

현미경적으로나 육안적으로 심외막과 심내막에 다양한 정도의 심근의 섬유화를 관찰할 수 있었으며(Fig. 4, 5), 1예(Fig. 6)에서 혈관신생과 혈류의 존재를 관찰할 수 있었다. 기계적 혈관 재형성술에서 수술 초기에 혈류가 유지되는 것은 증명할 수 없었고, 통로 주위에 육아조직과 섬유조직, 염증변화 등이 대치되는 것을 확인할 수 있었으며, 1예에서 섬유화 정도가 심해짐에 따라 혈관재형성이 발생하는 것을 관찰할 수 있었다.

고 찰

Sen 등[10]이 파충류 및 일부 양서류의 심장구조에서 굴모양혈관(sinusoids)을 통한 관류가 심근 혈액 공급의 대부분을 차지한다[10,11]는 사실에 근거하여 바늘을 이용한 경심근 혈관재형성술을 시작하였다.

경심근 혈관재형성(transmyocardial revascularization)은 심근을 관통하는 통로를 생성하여 심장내 굴모양혈관에 좌심실로부터 직접 연결을 시도하는 것으로서, 동물실험을 통해 경심근 혈관재형성이 심근경색의 크기를 감소시키고, 수축 능력을 보존하며[4], 혈관 재생을 유발하고

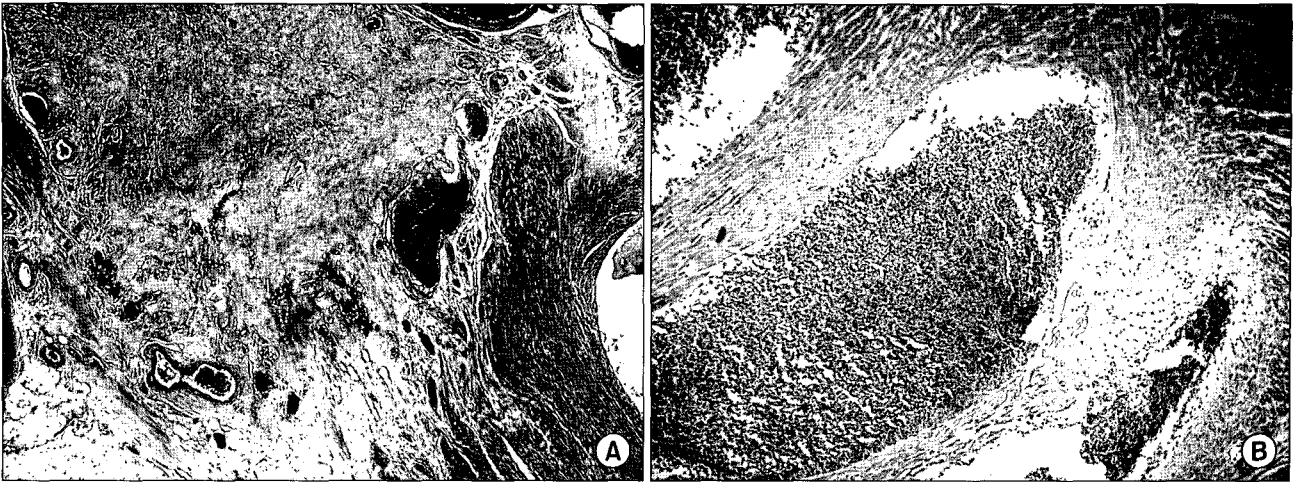


Fig. 6. One rat shows neovascularization. New blood vessels are scattered in the ischemic endocardium. (A) Masson-Trichrome stain, $\times 40$. (B) H&E stain, $\times 200$.

[5,12,13], 심근의 탈신경화를 유발할 수 있다[6]고 보고되었는바, 특히 Horvath는 경심근 혈관재형성을 시행 받은 3,000명 이상의 환자 중 80%의 환자가 협심증 정도(angina class)가 향상되고, 30%의 환자에서 1년 추적 기간 동안 협심증의 재발이 없었다고 보고하였다[14].

그 기전으로 첫 번째 심근과 좌심실 사이에 형성된 통로를 통해 산화 혈액이 공급되어 협심증을 개선한다는 열린 통로 가설(open channel hypothesis)은 통로의 개통과 혈류의 존재 여부가 중요하며 통로의 개통여부는 현재까지도 논란의 대상이다[4,8,15-18]. 두 번째 혈관신생 가설(neovascularization hypothesis)은 경심근 통로 주변에 반흔 조직이 채워지면서 그 안에 다양한 크기의 혈관이 고밀도로 생성되어 허혈 심근에 혈류를 공급한다는 가설로서 [5,12,13,19,20], von Willebrand factor 염색[21,22]이나 기저막(basement membrane) 염색[13]을 이용한 혈관밀도 조사와 조직학적 연구에 의해 지지를 받고 있다. 또한 흥미로운 것은 첫째, 바늘이나 레이저에 상관없이 모든 도구가 어떤 형태로든 혈관신생을 유도하며[8,23,24], 둘째, 혈관신생이 퍼져 나가는 정도가 극단적으로 차이가 있으며 [21,25], 셋째, 혈관이 치밀하게 생성되는 시기가 종에 따라 차이가 나고 지속 시간도 차이가 있다는 사실이다. 새로운 혈관이 생성되는 시기는 대개 1주일에서 6개월까지 걸리는데[5,12,22,23], 초기에는 혈관 밀도가 증가하고 이후 서서히 감소된다고 알려져 있다[5,8,12]. 그러나 혈관 밀도 증가에 의한 국소 관류의 증가는 초기에는 없었고 4주 이후 증가 양상을 보였다[26]. 세 번째 심근 탈신경화

(myocardial denervation) 가설은 심외막에 표면적으로 분포하는 통각 수용기와 구심 교감 신경을 파괴하여 조기에 협심증의 개선을 유도할 수 있다는 이론[27]으로 동물 실험에서 다양한 결과를 보이고 있다.

결가지혈관이 거의 없는 쥐나 이식 쥐를 이용한 심근 경색 연구는 드문데, 지금까지 쥐와 생쥐를 이용한 혈관재형성 실험은 자가 심장을 대상으로 하였고, 경심근 혈관재형성을 심근 경색 전에 먼저 시행하거나[13] 좌관상동맥 결찰과 동시에 시행하거나[5] 심근 경색 없이 전기소작으로 경심근 혈관재형성을 시도하였다[12]. 영구적인 관상동맥 폐쇄 후 97%의 쥐가 심실 빈맥을 보이고, 76%의 쥐가 한 번 이상의 심실 세동을 보이는데, 대부분의 경우 심근 경색 후 9시간 이내에 발생하므로[28] 쥐나 생쥐를 이용한 심근 경색 연구는 첫 24시간 이내 사망률이 40~50%로 높은 편이다. 저자는 동종 이식 심장을 이용함으로써 심근 경색과 관련된 치명적인 부정맥 발생률과 사망률을 줄일 수 있었으며, 쥐의 심근경색 실험의 새로운 모델을 제시할 수 있었다.

또한 저자는 수술 직후 관류를 유지하고자 다공 캐놀라를 삽입하여 일정시간 유지함으로써 심실 내 혈액이 심근 내로 제공되도록 하였으나 경심근 통로의 초기 개통성이나 혈류 유지에 전혀 영향을 주지 않았으며, 도플러나 심전도에서도 변화가 관찰되지 않았다. 병리조직학적 검사에서도 초기에 경심근 통로가 빨리 폐쇄되고 섬유화가 진행되는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 일부 통로에서 통로의 개통성과 혈관신생을 보여 혈관재형성의 잠재능을

관찰할 수 있었으며, 특히 탈신경화된 이식 심장에서도 자가 심장과 마찬가지로 경심근 혈관재형성이 가능함을 관찰할 수 있었다. 이에 이식 심장에서보다 장기간의 혈관재형성에 대한 관찰이 차후 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로 다음과 같은 점들이 고려될 수 있다. 첫째, 본 연구에서는 이식에 대한 거부반응이나 이식 심장에서 혈류역학적 변동에 의한 심근의 변화가 혈관재형성에 미치는 영향을 고려하지 않았다. 둘째, 실험 후 사육하는 동안 항생제나 면역 억제제를 사용하지 않아 거부반응과 감염 등으로 일부 쥐가 사망하였다. 면역 억제제와 항생제를 사용함으로써 거부반응 발생률과 사망률을 줄이거나, 거부반응이 없는 동계이식(isograft)을 사용하면 장기간 관찰이 가능하리라 생각된다. 셋째, 지표로 사용한 심전도 측정이 복부 근육의 경련 등으로 인해 전 유도를 관찰할 수 없었다. 넷째, 본 연구에서는 심근경색과 동시에 혈관재형성을 시행하였으므로 임상적으로 유용한 만성적 심근 허혈 상태에서의 혈관재형성과는 달랐다.

이러한 본 연구의 문제점에도 불구하고, 동종 심장 이식 백서의 급성 심근 경색 모델에서 경심근 혈관재형성에 대한 연구는 흉부외과 영역에서 혈관신생과 관련된 연구에 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다. 한편 말기 관상동맥 질환 환자나 이식 후 관상동맥병증과 같이 일반적인 방법의 혈관재형성이 어려운 환자에서 혈관재형성 연구 및 치료에도 본 연구가 도움이 될 것으로 생각되며 차후 이에 대한 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

백서의 이소성 동종 이식 심장 급성 심근 경색 모델에서 다공 캐놀라를 이용한 경심근 혈관재형성술은 급성기 재관류 효과를 관찰할 수 없었으나 단기적으로 혈관신생을 보여 장기적으로 심근 혈류개선의 가능성을 보였다. 또한 탈신경 모델(Denervation Model)을 겸한 이식 모델을 이용함으로써, 제시된 가설 중에 장기적인 혈관신생술을 더욱 지지하게 되었다. 향후 레이저나 바늘을 이용한 경심근 혈관재형성술은 동종 이식된 심장의 관상 동맥 병증 및 말기 관상 동맥 질환의 치료의 한 방법으로 고려해 볼 수 있을 것으로 생각되며, 또한 통로의 개통성을 증가시킬 수 있는 기구의 개발 등으로 더 나은 결과를 얻을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Huikeshoven M, Beek JF, van der Sloot JA, Tukkie R, van der Meulen J, van Gemert MJ. 35 years of experimental research in transmyocardial revascularization: what have we learned? *Ann Thorac Surg* 2002;74:956-70.
2. Frazier OH, Cooley DA, Kadipasaoglu KA, et al. Myocardial revascularization with laser. Preliminary findings. *Circulation* 1995;92(9 Suppl):II58-65.
3. Mirhoseini M, Shelgikar S, Cayton MM. Transmyocardial laser revascularization: a review. *J Clin Laser Med Surg* 1993;11:15-9.
4. Horvath KA, Smith WJ, Laurence RG, Schoen FJ, Appleyard RF, Cohn LH. Recovery and viability of an acute myocardial infarct after transmyocardial laser revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:258-63.
5. Pelletier MP, Giaid A, Sivaraman S, et al. Angiogenesis and growth factor expression in a model of transmyocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1998;66:12-8.
6. Kwong KF, Kanellopoulos GK, Nickols JC, et al. Transmyocardial laser treatment denervates canine myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:883-9; discussion 889-90.
7. Whittaker P, Kloner RA, Przyklenk K. Laser-mediated transmural myocardial channels do not salvage acutely ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:302-9.
8. Fisher PE, Khomoto T, DeRosa CM, Spotnitz HM, Smith CR, Burkhoff D. Histologic analysis of transmyocardial channels: comparison of CO₂ and holmium:YAG lasers. *Ann Thorac Surg* 1997;64:466-72.
9. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Shannon RL, Angelini P. Transmyocardial laser revascularization. Anatomic evidence of long-term channel patency. *Tex Heart Inst J* 1994;21:220-4.
10. Sen PK, Udawadia TE, Kinare SG, Parulkar GB. Transmyocardial acupuncture: A New Approach to Myocardial Revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;50:181-9.
11. Kohmoto T, Argenziano M, Yamamoto N, et al. Assessment of transmyocardial perfusion in alligator hearts. *Circulation* 1997;95:1585-91.
12. Chiotti K, Choo SJ, Martin SL, et al. Activation of myocardial angiogenesis and upregulation of fibroblast growth factor-2 in transmyocardial-revascularization-treated mice. *Coron Artery Dis* 2000;11:537-44.
13. Whittaker P, Rakusan K, Kloner RA. Transmural channels can protect ischemic tissue. Assessment of long-term myocardial response to laser-and needle-made channels. *Circulation* 1996;93:143-52.
14. Horvath KA. Clinical studies of TMR with the CO₂ laser. *J Clin Laser Med Surg* 1997;15:281-5.
15. Mirhoseini M, Cayton MM. Revascularization of the heart by laser. *J Microsurg* 1981;2:253-60.

16. Hardy RI, Bove KE, James FW, Kaplan S, Goldman L. *A histologic study of laser-induced transmural channels.* Lasers Surg Med 1987;6:563-73.
17. Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, et al. *Does blood flow through holmium:YAG transmural laser channels?* Ann Thorac Surg 1996;61:861-8.
18. Whittaker P, Spariosu K, Ho ZZ. *Success of transmural laser revascularization is determined by the amount and organization of scar tissue produced in response to initial injury: results of ultraviolet laser treatment.* Lasers Surg Med 1999;24:253-60.
19. Horvath KA, Chiu E, Maun DC, et al. *Up-regulation of vascular endothelial growth factor mRNA and angiogenesis after transmural laser revascularization.* Ann Thorac Surg 1999;68:825-9.
20. Li W, Chiba Y, Kimura T, et al. *Transmural laser revascularization induced angiogenesis correlated with the expression of matrix metalloproteinases and platelet-derived endothelial cell growth factor.* Eur J Cardiothorac Surg 2001;19:156-63.
21. Mueller XM, Tevacaari HT, Genton CY, Chaubert P, von Segesser LK. *Are there vascular density gradients along myocardial laser channels?* Ann Thorac Surg 1999;68:125-9; discussion 130.
22. Mueller XM, Tevacaari HT, Genton CY, Chaubert P, von Segesser LK. *Improved neoangiogenesis in transmural laser revascularization combined with angiogenic adjunct in a pig model.* Clin Sci (Lond) 2000;99:535-40.
23. Chu VF, Giaid A, Kuang JQ, et al. *Thoracic surgery directors association award. Angiogenesis in transmural revascularization: comparison of laser versus mechanical punctures.* Ann Thorac Surg 1999;68:301-7; discussion 307-8.
24. Kohmoto T, DeRosa CM, Yamamoto N, et al. *Evidence of vascular growth associated with laser treatment of normal canine myocardium.* Ann Thorac Surg 1998;65:1360-7.
25. Lu CH, Yu TJ, Lai ST. *Transmural holmium-YAG laser channels in an animal model: a preliminary morphologic and histologic study.* Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 1999;62:614-8.
26. Hughes GC, Kypson AP, Annex BH, et al. *Induction of angiogenesis after TMR: a comparison of holmium: YAG, CO₂, and excimer lasers.* Ann Thorac Surg 2000;70:504-9.
27. Barber MJ, Mueller TM, Davies BG, Zipes DP. *Phenol topically applied to canine left ventricular epicardium interrupts sympathetic but not vagal afferents.* Circ Res 1984;55:532-44.
28. Opitz CF, Finn PV, Pfeffer MA, Mitchell GF, Pfeffer JM. *Effects of reperfusion on arrhythmias and death after coronary artery occlusion in the rat: increased electrical stability independent of myocardial salvage.* J Am Coll Cardiol 1998;32:261-7.

=국문 초록=

배경: 말기 허혈성 심질환 환자에서의 경심근 혈관재형성(Transmural revascularization)은 다양한 임상 결과를 보인다. 저자는 백서의 동종 이식 심장 급성 심근 경색 모델에서 다공 정맥 캐놀라를 이용해 심실-심근간 통로를 개통하여 초기 심근 재관류 효과와 혈관신생에 대해 알아보려고 하였다. 대상 및 방법: 총 30마리의 심장 이식 백서를 대상으로 이식심장의 좌관상동맥 근부를 결찰하여 심근 경색을 유발하고, 측면에 구멍을 뚫은 22 G 정맥 캐놀라를 좌심실 내로 삽입하여 10분간 관류를 시킨 후 제거하였다. 각 단계에서 도플러 초음파와 심전도를 측정하여 좌관상동맥의 혈류와 심박동수, QRS 크기를 비교하였다. 이후 1주일간 관찰하여 안락사시킨 후 이식 심장에서 심근 내 통로의 개통성과 혈관신생을 관찰하였다. 결과: 좌관상동맥 결찰 후(239.1±61.7회/분)와 경심근 다공 캐놀라 삽입 후(235.8±58.0회/분) 심박동수는 결찰 전(277.6±40.3회/분)보다 느렸다(각각 p=0.017, 0.007). QRS 크기는 결찰 전 3.6±3.3 mm, 결찰 후 2.8±3.3 mm, 다공 캐놀라 삽입 후 2.4±2.2 mm로 세 군간에 차이가 없었다. 도플러 초음파 검사에서도 좌관상동맥 혈류량의 평균 최고치와 평균 중간치가 결찰 전 2.11±0.17 kHz와 1.25±0.22 kHz에서 결찰 후 0.83±0.15 kHz와 0.38±0.11 kHz로 의미 있게 감소하였고(p<0.05), 캐놀라 삽입 후 0.61±0.05 kHz와 0.33±0.05 kHz로 결찰 후 값과 비교할 때 큰 차이가 없었다. Hematoxylin-eosin, Masson-Trichrome 염색을 이용한 병리학적 검사상 1예를 제외하고 초기 통로의 개통성을 확인할 수 없었으나, 1예에서 혈관 증식이 관찰되었다. 결론: 결론적으로 동종이식 심장의 급성 심근경색 모델에서 경심근 혈관재형성은 초기에 경심근 통로를 통한 혈류와 관류 효과를 유발하지 않았지만 일부에서 혈관신생이 일어나 장기적으로 혈관신생의 가능성을 확인할 수 있었다.

중심 단어 : 1. 허혈성 심장 질환
2. 경심근 혈관재형성
3. 혈관신생