

흰쥐 왼쪽관상동맥의 분지 양상에 관한 해부학적 연구

안동춘¹ · 김인식*

전북대학교 수의과대학, ¹강원대학교 수의학부
(계재승인: 2007년 1월 9일)

An anatomical study on the branching patterns of left coronary artery in the rats

Dong-Choon Ahn¹, In-Shik Kim*

College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Jeonju 561-756, Korea

¹School of Veterinary Medicine, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea

(Accepted: January 9, 2007)

Abstract : The left main descending artery (LMDA) of left coronary artery (LCA) in rats runs around the left side of conus arteriosus after arising from the aortic sinus and descends to the apex of heart with branching several branches into the wall of left ventricle (LV). The ligation site of LMDA for myocardial infarction (MI) is the 2~4 mm from LCA origin, between the pulmonary trunk and left auricle. The characteristics that rat heart has no interventricular groove on the surface and its coronary arteries run intramyocardially with branching several branches give the difficulty in surgery for MI which resulted in expected size. This study was aimed to elucidate the branching patterns of the left coronary artery for analysis of MI size and for giving the basic data to producing small MI intentionally in 2 male species that are widely used, Sprague-Dowley (SD) and Wistar-Kyoto (WKY), in the world. Red latex casting was followed by the microdissection in 27 and 28 hearts of SD and WKY male rats, respectively. The branching patterns of LMDA were classified into 3 major types and others based on the left ventricular branches (L). The Type I, Type II, Type III and others are shown in 55.6%, 22.2%, 14.8%, and 7.4% in SD, 60.7%, 10.7%, 7.1%, and 21.5% in WKY, respectively. The branching number of the first left ventricular branch (L1) that are distribute the upper one third of LV was 1.2~1.5, and its branching sites were ranging 0.9~2.1 mm from LCA origin. L2, the second left ventricular branch distributing middle one third of LV, was the number of 1.2~1.4 and branching out ranging 5.1~5.7 mm. L3, the third left ventricular branch of LMDA distributing lower one third of LV, was the number of 1~1.5 and branching out ranging 7.0~9.3 mm from LCA origin. The common branch of L1 and L2 was branched from LMDA with the number of 1.1, and its site was located in the distance of mean of 1.5 mm and 2.8 mm in SD and WKY, respectively. The common branch of L2 and L3 was branched from LMDA with the number of 1, and its site was located in the distance of mean of 7.2 mm and 2.9 mm in SD and WKY, respectively. The right ventricular branches (R) of LMDA were short and branched in irregularly compared with L. The number of 1~4 of R were branched from LMDA. With regarding to the distribution area of L and the ligation site for MI, moderate MI (25~35% of LV) might be resulted in 70.4% and 60.7% in SD and WKY rats. Small MI might be produced intentionally if the ligation would be located at the 4~6 mm from LCA origin in the left side of LMDA. These data would be helpful to expect the size of MI and to reproduce of small MI, intentionally, in rat hearts.

Key words : branching pattern, heart, left coronary artery, myocardial infarction, rat

*Corresponding author: In-Shik Kim

College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Jeonju 561-756, Korea
[Tel: +82-63-270-2556, Fax: +82-63-270-3780, E-mail: iskim@chonbuk.ac.kr]

서 론

설치류 심장은 다른 동물과 달리 심실사이고랑이 뚜렷하지 않으며 관상동맥 주행도 큰 포유동물과 다른 주행을 보인다 [14, 10, 25]. 흰쥐 왼쪽관상동맥(left coronary artery; LCA) 주행을 보면 이는곳에서 몇 밀리미터(mm) 이내는 심장바깥막밑층을 주행(subepicardial running) 하면서 동맥원뿔 곁에 있지만 이후 심장근육층 내 주행(intramycardial running)을 하면서 심장끝(apex of heart)을 향하여 왼쪽심실(left ventricle; LV) 앞쪽을 달리면서 분지한다 [1, 7, 8, 14]. LCA의 분지는 대개 있을 경우 중격가지(septal branch)가 첫 분지이고, 이어서 동맥원뿔가지(conual branch)가 나오며 이후 LV와 왼쪽심방(left atrium)에 분포하는 가지가 나온다 [2, 4, 7, 8, 14]. 다른 동물처럼 왼쪽방실사이고랑, 즉, 왼쪽관상고랑을 따라 달리는 휘돌이가지(circumflex branch)는 없으며 [7], 동아래심실사이가지(subsinusal interventricular branch)도 없다 [2, 14].

Dbalý와 공동 연구자들 [7, 8]은 흰쥐 관상동맥 분지 유형을 나누고 그 가지 수를 조사 하였으며, LCA의 분지 유형은 크게 I형과 Y형으로 나눌 수 있다고 하였다. I형은 LCA가 심장끝을 향해 달리면서 심실사이중격과 동맥원뿔, LV 벽에 가지를 내는 유형이라고 하였고, Y형은 시작부분은 I형과 같으나 LV 앞쪽벽, 즉, 심방귀면(atrial surface)에 이르러 굵기가 거의 비슷한 두 가지로 나뉘어 심장끝에 이르는 유형이라고 하였으며, LCA에서 분지하여 심실 벽에 분포하는 심실가지들(ventricular branches)은 LV 앞쪽과 뒤쪽벽(anterior and posterior wall)을 따라 달리는데 그 수는 2~10이며 대개 3이라고 하였다.

한편 Johns와 Olson [18]이 실험동물을 대상으로 LCA를 결찰(結紮) 하여 심근경색(myocardial infarction; MI)을 유발한 모델을 제시한 이후, 생쥐 MI 모델과 더불어 흰쥐 MI 모델은 만성심부전을 비롯한 심장질환 동물모델로 널리 쓰이고 있다 [6, 15, 21-23, 26, 27]. 흰쥐 심장 관상동맥은 측부 순환이 거의 없어 MI 유발이 쉽고 실험 비용이 적게 들며, 표본 크기를 크게 할 수 있고, 살아있는 상태로 장시간 관찰할 수 있는 점, 사람 만성 심부전의 임상적 특징과 비슷하다는 장점을 지니고 있다 [15, 27]. 주로 사용하는 품종은 Sprague-Dowley(SD) 흰쥐와 Wistar 흰쥐로 수컷을 대부분 사용하고 있다 [15, 19, 22, 27]. LCA 결찰 위치는 폐동맥과 왼쪽심방귀 모서리 사이이며, 이 부위를 결찰 하여 생긴 MI 크기는 LV의 4~46% 정도로 다양하지만 [19, 23], 혈동력학적 변화(hemodynamic changes)는 MI 크기에 따라 달라지고 [22, 23], 20% 이하의 크기인 경우 심장 기능의 변화가 적은 것으로 알려져 있어 [12] 서로 다른 크기로 구

분해야만 하는 어려움이 있다 [21, 23].

따라서 일정한 MI 크기를 지닌 모델을 많이 얻는 것은 동물실험에서 매우 중요한 일이다. 그러나 일정한 MI 크기를 지닌 모델을 구한다는 것은 쉬운 일이 아니다. 흰쥐 LCA는 심장근육층 내 주행을 하므로 수술시 잘 보이지 않는 특징이 있고, 가지 분지 위치의 개체별 [6], 품종 별 [19] 차이도 있어서 MI 유발 성공률이 100%에 이르기 어렵다 [6]. 그리고 수술 후 사망률이 15~50%에 이르러 MI 크기가 35% 이상인 흰쥐는 수술 후 6개월 생존율이 50% 이하에 이른다 [6, 12].

이러한 문제는 설치류인 생쥐에서도 보이지만 이를 해결하기 위하여 최근 Ahn 등 [3]은 LCA의 분지양상과 그 위치를 해부학적으로 구명하여 원하는 MI 크기를 얻

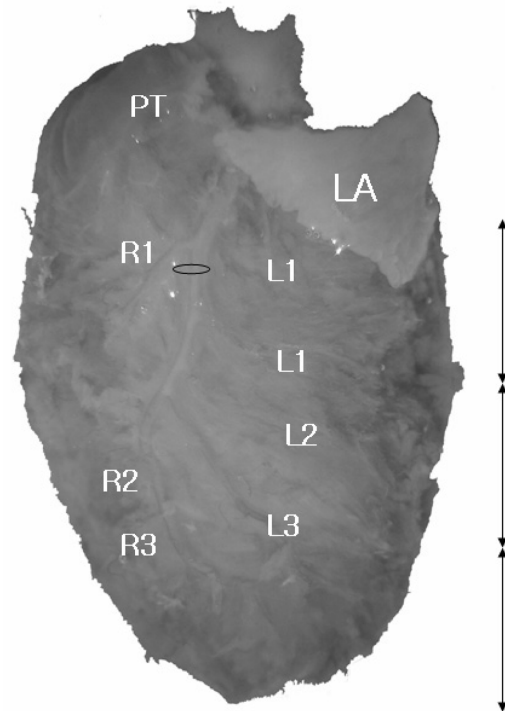


Fig. 1. The each numbers of ventricular branches of left coronary artery in a SD rat. The left ventricle was divided into 3 area on auricular surface. The numbering of left ventricular branches were based on the area of distribution. There are no branches that run in left coronary groove (atrioventricular groove). LA: left auricle of left atrium, PT: pulmonary trunk, R1, R2, R3: right ventricular branches, L1, L2, L3: left ventricular branches from the left main descending artery, respectively. The oval ring marks the site of ligation for myocardial infarction. The arrows of both direction represent the each segment of left ventricle. View of auricular surface (Surgical view of thoracotomy for the myocardial infarction).

을 수 있었으며, 그 동안 실험 자료에서 제외하였던 중 등도 크기에서도 혈동력학적 변화가 있음을 제시한 바

있다. 이에 저자는 MI 모델로 널리 쓰이는 SD 흰쥐와 Wistar 흰쥐에서 LCA 분지 양상을 해부학적으로 구명

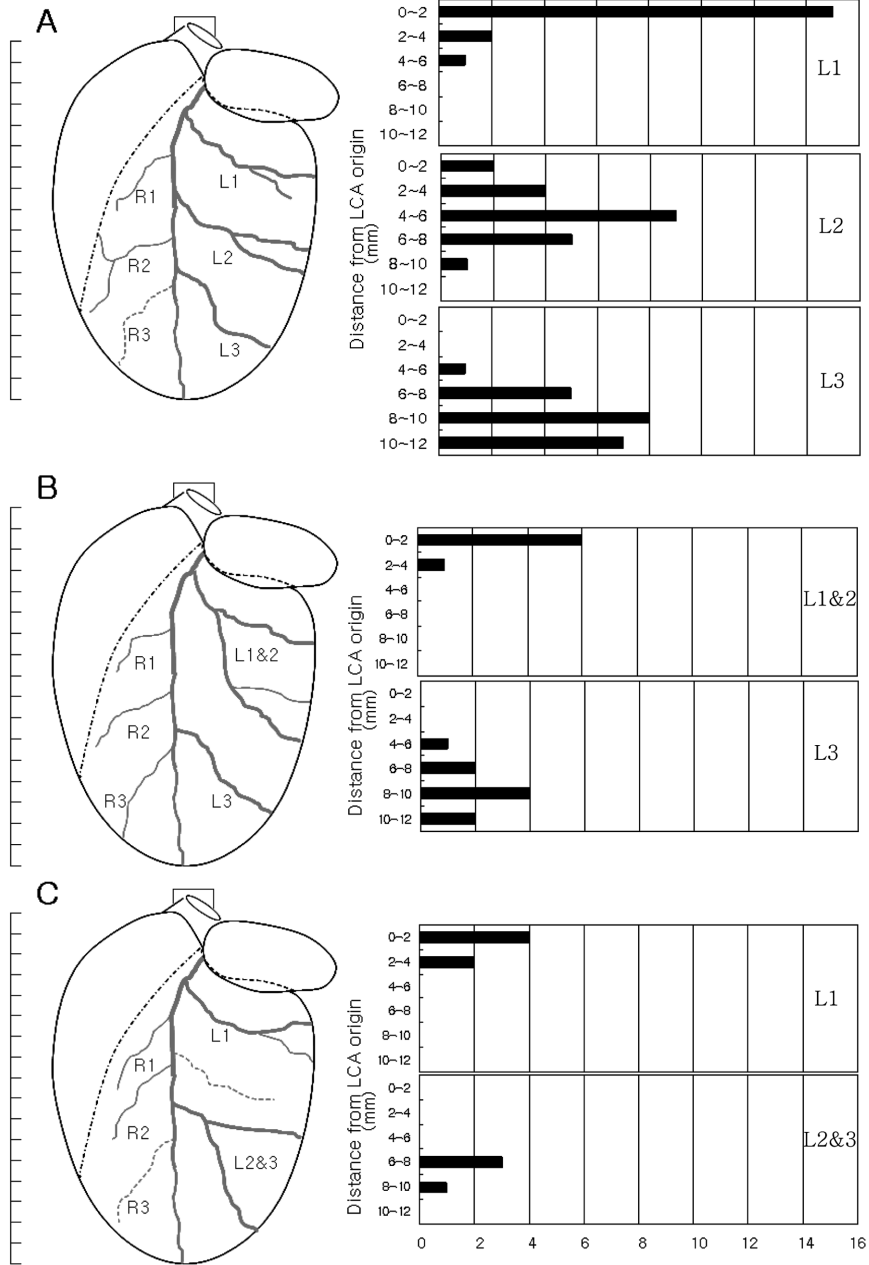


Fig. 2. The types (type I: A, type II: B, and type III: C) of branching patterns (left) and corresponding graphs of frequency distribution of LV branches of left coronary artery (right) in SD male rats. The Type I has L1, L2 and L3, separately. The common branch of L1 and L2 originates from the left main descending artery in Type II, and the common branch of L2 and L3 in Type III. R1~R3, the 1st~3rd right ventricular branches. Dotted lines represent the branches observed only in some rats. Scale bar, 1 mm. The numbers of left side of the graph represent the distance from the LCA origin where the left ventricular branches were divided from the LMCA. The number of branches were shown under the graph.

하여 일정한 크기, 원하는 크기의 MI 창출에 도움이 되고자 본 연구를 시도 하였다.

재료 및 방법

실험동물은 체중이 300~350 g 인 SD와 Wistar-Kyoto (WKY) 흰쥐 수컷을 각각 27마리와 28마리 사용하였다. 실험동물을 National Institutes of Health(NIH) 지침과 Ahn 등 [3]의 방법에 따라 펜토바비탈(65 mg/kg, I.P) 마취 후 배대동맥을 통해 헤파린을 함유한 인산완충용액(pH 7.4)으로 관상동맥을 관류 세척하고 붉은색 라텍스를 주입하였다. 대동맥궁(aortic arch)을 결찰 한 다음 심장을 적출하여 10% 중성 포르말린 액에 2~3일 이상 고정하였다. 심장 절반을 담을 수 있고 눈금을 새긴 판 위에 심장을 놓고 해부현미경을 사용하여 미세해부를 한 다음 (Fig. 1), MI를 위한 수술 면인 심방귀면을 위로 가도록 하였다. LCA 모식도는 모눈종이에 작성하였고, 각 분지 위치는 LCA 이은곳에서 직선으로 내려 계측하고 심장 평균 크기에 맞추어 환산하였다. 그리고 왼쪽심실가지가 나오는 빈도를 조사하고 2 mm 간격으로 구분하여 그 수를 그래프로 표시하였다(Fig. 2, 3) [3].

LCA 가지의 명명은 왼쪽대동맥동에서 시작하여 심장 끝을 향하는 굵은 가지는 왼쪽근내림가지(left main descending artery; LMDA)라고 하였고, LMDA에서 오른쪽심실(right ventricle; RV)쪽으로 분지하는 가지는 LCA의 오른쪽심실가지(right ventricular branches of LCA; R), 왼쪽으로 분지하여 왼쪽모서리와 심방면(atrial surface)으로 달려 분포하는 가지는 LCA의 왼쪽심실가지(left ventricular branches of LCA)라고 하였다. 왼쪽심방귀(left auricle) 아래로 LV를 3 등분하였을 때 위쪽 1/3에 분포하며 왼쪽심실사이고랑(관상고랑)과 떨어져서 평행하게 달리는 가지를 첫째왼쪽심실가지(the first left ventricular branch; L1), 가운데 1/3에 분포하는 가지를 둘째왼쪽심실가지(the second left ventricular branch; L2), 아래쪽 1/3에 분포하는 가지를 셋째왼쪽심실가지(the third left ventricular branch; L3)라고 하였다. R은 그 길이가 매우 짧고 분지 위치가 다양하여 결찰 하는 대상이 될 수 없고 그 수와 분포영역이 일정하지 않으나, 그 길이가 4 mm이상인 것만 나타났으며, 위쪽에서 나오는

순서에 따라 번호를 붙였다(Fig. 1). 한편 심장 끝에서 3 mm 이내에 분지하는 가지는 구분하지 않았다.

LCA의 심실가지 분지 유형은 왼쪽심실가지를 기준으로 나누었으며, I 형(Type I)은 심실 세 구역에 분포하는 L1, L2, L3가 각각 분지하는 유형이다(Fig. 2A, 3A). II 형(Type II)은 L1과 L2가 공통가지로 분지하지만 심실의 위쪽 1/3과 중간 1/3 부분에 분포하며, L3는 별도로 분지하는 유형이다(Fig. 2B, 3B). III 형 (Type III)은 L1이 분지한 후 L2와 L3이 공통가지로 분지하는 유형이며(Fig. 2C, 3C), 기타 유형은 위의 분류에 따르지 않는 것이었다.

본 연구는 관상동맥 결찰을 하여 MI을 유발하는 모델에서 MI 크기의 다양성을 분석함과 아울러 적정 크기의 MI 유발부위를 제시하고자 하였고, 중격가지와 동맥원뿔가지는 LCA에서 나오는 경우가 일정하지는 않고 일부 흰쥐에서만 분지하므로 [7, 8, 14] LCA의 분지 유형에서는 제외하였다.

결 과

심장 크기와 분지 유형

흰쥐 심장에 라텍스를 주입하고 고정된 심장 크기는 길이 13.8 ± 1.2 mm, 폭은 10.0 ± 0.9 mm이었다. LMDA와 LMDA에서 분지하는 가지는 왼쪽 심실 벽에서 심장 근육층 내 주행을 하고 있었다. L은 몇 가닥이 나오며 서로 일정한 간격을 유지 하면서 관상고랑과 평행하게 달려 LV 앞쪽에서 왼쪽모서리를 지나 심방면에 가서 그치는 모습을 보였다. 심실가지 중 왼쪽관상 고랑 내에 위치하는 것을 없었다. L1에서는 중간에 왼쪽심방으로 분포하는 작은 가지가 나오기도 하였다.

LCA 분지 유형은 SD 흰쥐에서 I 형을 보이는 것은 15 마리로 55.6%, II 형은 6 마리로 22.2%, III 형은 4마리로 14.8%였으며, LMDA와 비슷한 큰 가지가 왼쪽심방귀 밑에서 갈라져 심실에 분포하되 심장끝에 이르지는 않는 예로 기타 유형은 2마리(7.4%)에서 나타났다 (Table 1, Fig. 2). WKY 흰쥐에서는 SD와 크게 다르지 않았다. I 형은 17마리로 60.7%, II 형은 3마리로 10.7%, III 형은 2마리로 7.1%, 기타 유형은 6마리로 21.5%로 SD보다 조금 높게 나타났다(Table 1, Fig. 3).

Table 1. The types of branching patterns of left coronary artery in the male hearts of the 2 species of rats

Species	Sprague-Dowley (SD)				Wistar-Kyoto (WKY)			
	I	II	III	others	I	II	III	others
Number of animals	15	6	4	2	17	3	2	6
%	55.6	22.2	14.8	7.4	60.7	10.7	7.1	21.5

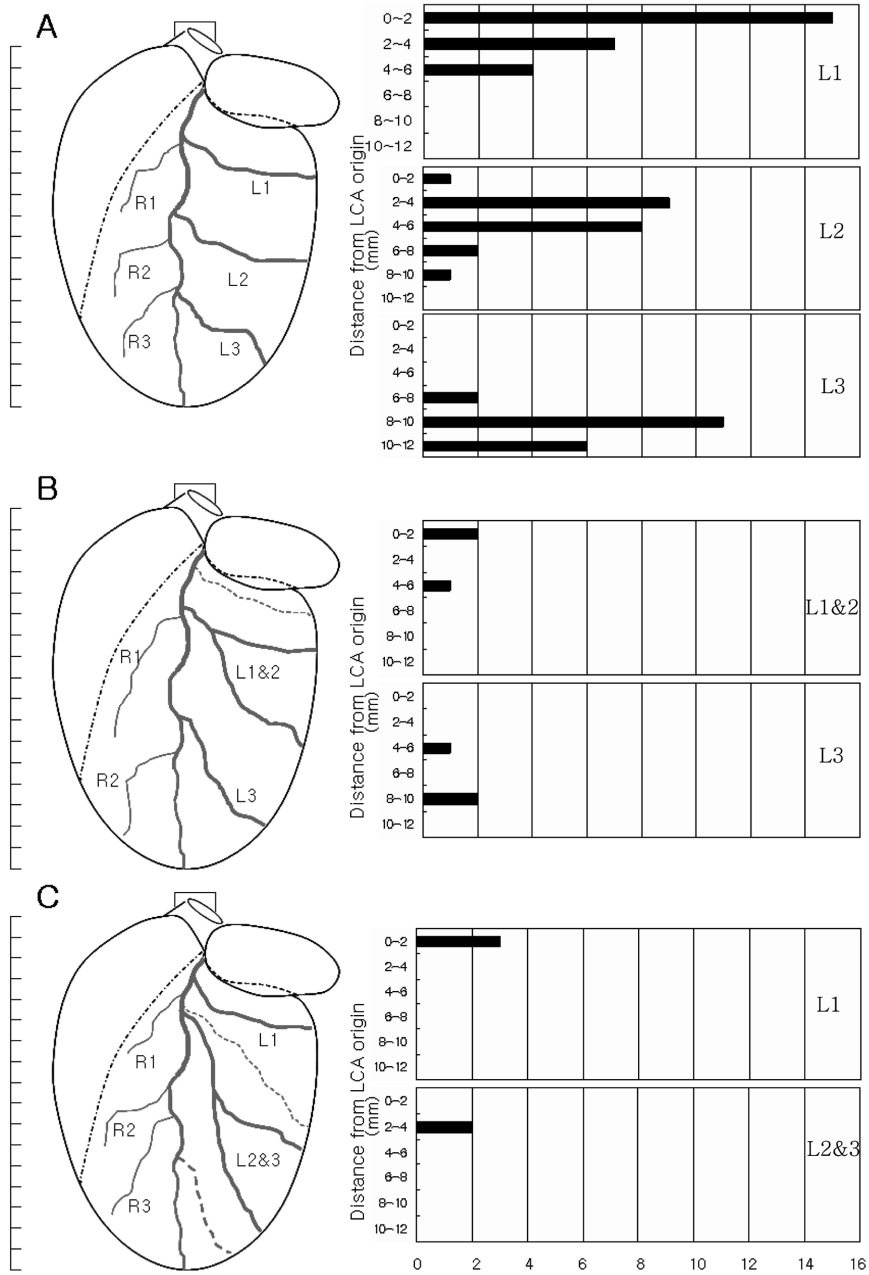


Fig. 3. The types (type I: A, type II: B, and type III: C) of branching patterns (left) and corresponding graphs of frequency distribution of LV branches of left coronary artery (right) in WKY male rats. The Type I has L1, L2 and L3, separately. The common branch of L1 and L2 originates from the left main descending artery in Type II, and the common branch of L2 and L3 in Type III. R1~R3, the 1st~3rd right ventricular branches. Dotted lines represent the branches observed only in some rats. Scale bar, 1 mm. The numbers of left side of the graph represent the distance from the LCA origin where the left ventricular branches were divided from the LMCA. The number of branches were shown under the graph.

LCA의 왼쪽심실가지 분지 위치와 수

1) SD 흰쥐

SD 흰쥐의 I 형에서 L1의 수는 18로 평균 1.2이었고,

LCA 이는곳부터 2 mm 이내에서 나오는 것이 15가지 (branches)로 가장 많았으며 분지하는 지점의 평균 거리는 LCA 이는곳부터 1.3 ± 1.1 mm이었다. L2의 수는 21

Table 2. The numbers of the left ventricular branches of LCA and the their mean distances from LCA origin on its types in the hearts of male SD rats

Classification	Sprague-Dowley (SD)		
	Type I	Type II	Type III
	mean of the number of left ventricular branches (mean of its distances from LCA origin, mm)		
L1	1.2 (1.3 ± 1.1)	0.2	1.5 (1.6 ± 0.9)
L1 & 2	-	1.2 (1.5 ± 0.8)	-
L2	1.4 (5.1 ± 1.7)	-	0.5
L2 & 3	-	-	1.0 (7.2 ± 1.5)
L3	1.4 (8.8 ± 1.5)	1.5 (8.6 ± 1.7)	0.25

Table 3. The numbers of the left ventricular branches of LCA and the their mean distances from LCA origin on its types in the hearts of male WKY rats

Classification	Wistar Kyoto (WKY)		
	Type I	Type II	Type III
	mean of the number of left ventricular branches (mean of its distances from LCA origin, mm)		
L1	1.5 (2.1 ± 1.5)	0.7	1.5 (0.9 ± 0.6)
L1 & 2	-	1.0 (2.8 ± 2.8)	-
L2	1.2 (5.8 ± 1.6)	-	0.5
L2 & 3	-	-	1.0 (2.9 ± 1.0)
L3	1.1 (9.3 ± 1.2)	1.0 (7.9 ± 2.3)	1 (9.3 ± 1.3)

(평균 1.4)이었고, LCA의 이는 곳부터 4~6 mm에서 나오는 것이 9가지로 많았으며 분기하는 지점의 평균 거리는 5.1 ± 1.7 mm이었다. L3의 수는 21(평균 1.4)이었고, 8~10 mm에서 기시하는 것이 8가지로 가장 많이 나타났으며 이들의 기시부위 거리는 평균 8.8 ± 1.5 mm이었다(Table 2, Fig. 2).

II 형에서 L1과 L2 공통가지(L1 & 2)의 수는 7로 평균 1.2이었고 LCA 이는 곳부터 2 mm 이내에서 분지하는 것이 6으로 대부분을 차지하였으며 분지 지점의 평균 거리는 1.5 ± 0.8 mm이었다. 독립적인 L1도 일부 분지하였으며 그 수는 3(평균 0.2)이었다. L3은 9가지(branches)가 분지하여 평균 1.5였으며 8~10 mm 지점에서 분지하는 가지 수는 4로 가장 많았고 그 평균 거리는 8.6 ± 1.7 mm이었다.

III 형에서 L1의 수는 6(평균 1.5)이었고, 2 mm 이내에서 나오는 것이 4으로 많았으며, 이는 곳의 평균 거리는 1.6 ± 0.9 mm이었다. L2와 L3의 공통가지(L2 & 3) 수는 4(평균 1)이었고 6~8 mm에서 3가지가 분지하였으며 이는 곳의 평균 거리는 7.2 ± 1.5 mm이었다. 독립적인 L2와 L3이 분지하는 것이 있었는데 각각 2예와 1예에서 나타났다.

2) WKY 흰쥐

WKY 흰쥐의 I 형 에서 L1의 수는 26으로 평균 1.5이었고, LCA 이는 곳부터 2 mm 이내에서 나오는 것이 15가지(branches)로 가장 많았으며 분지하는 지점의 평균 거리는 LCA 이는 곳에서 2.1 ± 1.5 mm이었다. L2의 수는 21(평균 1.2)이었고, LCA의 이는 곳부터 2~4 mm에서 나오는 것이 9가지, 4~6 mm에서 나오는 것이 8가지로 많았으며 분기하는 지점의 평균 거리는 5.8 ± 1.6 mm이었다. L3의 수는 19(평균 1.1)이었고, 8~10 mm에서 기시하는 것이 11가지로 가장 많이 나타났으며 이들의 기시부위 거리는 평균 9.3 ± 1.2 mm이었다(Table 3, Fig. 3).

II 형에서 L1과 L2 공통가지(L1 & 2)의 수는 3으로 평균 1이었고 LCA 이는 곳부터 2 mm 이내에서 분지하는 것이 2, 4~6 mm에서 나오는 것이 1이었다. 이들의 분지 지점의 평균 거리는 2.8 ± 2.8 mm이었다. 독립적으로 분지하여 분포하는 L1의 수는 2이었다. L3은 3가지(branches)가 분지하여 평균 1이었으며 8~10 mm 지점에서 2가지가 분지하였고 그 평균 거리는 7.9 ± 2.3 mm 이었다.

III 형에서 L1의 수는 3(평균 1.5) 이었고, 2 mm 이내

Table 4. The number of right ventricular branches of LCA on its types in SD and WKY male rats

Number of branches	Sprague-Dowley (SD)			Wistar-Kyoto (WKY)		
	I	II	III	I	II	III
	Number of rats			Number of rats		
1	-	-	1	-	-	-
2	7	-	1	4	3	1
3	7	3	1	10	-	-
above 4	1	-	1	3	-	1
Mean	2.6	3.0	2.5	3.0	2.0	3.0

에서 모두 분지하고 있었으며 이는 곳의 평균 거리는 0.9 ± 0.6 mm이었다. L2와 L3의 공통가지(L2 & 3) 수는 2 (평균 1)이었고 2~4 mm에서 분지하여 이는 곳의 평균 거리는 2.9 ± 1.0 mm으로 그 위치는 매우 높았다. 독립적인 L2와 L3가 분지하는 것이 있었는데 각각 1예와 2예에서 나타났다.

R 분지 수와 개체 수

LCA의 R는 개체별 분지 수가 다양하였고 그 수는 1~5였다(평균 2.0~3.0)(Table 4, Fig. 2, 3). L과 마찬가지로 R도 심장근육층 내 주행을 하고 있었고 분지하는 곳의 위치도 다양하였으며, 왼쪽심실가지에 비해 그 길이는 짧았다(Fig. 1). 이들 중 일부는 오른쪽 심실까지 이르는 경우도 있었다.

고 찰

흰쥐는 생쥐, 햄스터, 기니픽, 토끼 등과 더불어 MI을 유발하여 실험에 쓰이는 동물이다. 값이 싸고, 다루기 쉬우며, 심장 관상동맥은 측부 순환이 거의 없어 MI 유발이 쉽고, 실험표본 크기를 크게 할 수 있고, 살아있는 상태로 장시간 관찰할 수 있는 점, 사람 만성심부전의 임상적 특징과 비슷하다는 장점을 지니고 있어 널리 쓰이고 있다 [15, 27]. 주로 사용하는 품종은 SD 흰쥐와 Wistar 흰쥐로 수컷을 대부분 사용하고 있다 [15, 19, 22, 27]. LCA 결찰 위치는 폐동맥과 왼쪽심방귀 모서리 사이로 LCA 이는곳에서 2~4 mm 정도 떨어진 곳이다. 그러나 흰쥐는 LCA가 심장근육층 내 주행을 하므로 [4, 7, 8, 14] 개흉술(thoracotomy)을 할 때 관상동맥이 지나가는 곳을 확인하기 어려우며 LCA을 결찰 하여 생긴 MI 크기는 LV의 4~46% 정도로 다양하다 [23]. 대개 MI 크기는 25~35% 로 생기고 있으나 혈동력학적 변화(hemodynamic changes)는 MI 크기에 따라 달라지고 [22, 23], 20% 이하의 크기인 경우 심장 기능의 변화가 적은 것으로 알려져 있어 [12] 20% 이하로 생긴 개체는 실험군

에서 제외하고 있는 실정이다. 그리고 결찰이 확실해졌는지 확인하는 방법은 LV의 색깔 변화를 통하여 이루어지고 있으며 100% 성공이 어렵다 [6]. 심실에 분포하는 LCA의 가지가 분지하는 데 있어 개체별 [6], 품종별 [19] 차이도 있음에도 이에 대한 명확한 해부학적 연구가 선행 되지 않은 채 실험을 시도하고 있어 많은 수의 동물이 필요하다 [6, 21]. 더구나 실험 방법상 차이는 있으나 수술 후 사망률이 대개 15~50%에 이르며, MI 크기가 35% 이상인 흰쥐는 수술 후 6 개월 생존율이 50% 이하에 이르므로 [6, 12] 혈동력학적 변화를 보이는 일정한 크기의 MI를 지닌 동물을 창출해 내기가 어려운 실정이다.

따라서 관상동맥에 대한 해부학적 정보를 바탕으로 일정한 MI 크기를 지닌 모델을 많이 얻는 것은 동물 윤리적인 면과 실험 정확도에서 매우 중요한 일이다.

본 연구는 LCA 결찰과 MI 크기에 대한 정보를 제공할 목적으로 가장 널리 쓰이고 있는 SD와 WKY 흰쥐의 LCA 분지 중 심실가지들에 대한 해부학적 연구를 시도하였고 LCA에서 분지하는 중격가지와 동맥원뿔가지는 제외하였다. 중격가지와 동맥원뿔가지는 MI를 만들기 위한 결찰 대상이 아니며 LCA에서 반드시 분지하지 않고 단지 일부에서만 분지하기 때문이다 [7, 8, 14, 19].

흰쥐 심장은 심방귀면(auricular surface)과 심방면(atrial surface)에서 외형상 심실사이중격 위치를 나타내는 심실사이고랑이 뚜렷하지 않다. 그리고 생쥐, 햄스터, 들쥐와 같은 다른 설치류와 마찬가지로 관상동맥은 심장근육층 내 주행(intramyocardial course)을 한다 [4, 7, 8, 14]. LCA 주행은 이는곳에서 몇 밀리미터(mm) 이내는 심장바깥막밑층을 주행(subepicardial running)하면서 동맥원뿔 결에 있지만 이후 심장근육층 내 주행(intramyocardial running)을 하면서 심장끝(apex of heart)을 향하여 LV 앞쪽을 달린다 [1, 7, 8, 14]. 흰쥐에서 이 가지는 LV 앞쪽, 즉,심방귀면에서 심실에 분포하는 여러 가지를 내는데 그 수는 2~10으로 대략 3이다 [8].

본 연구에서 LCA의 가지들(branches)에 대한 명명은

흰쥐가 네발동물이므로 *Nomina Anatomica Veterinaria* (NAV) [17]를 원칙적으로 따랐으며 NAV에 없는 것은 *Nomina Anatomica*(NA) [11]에 따랐다. 그러나 LCA에서 분지하는 증격가지(septal branch)와 동맥원뿔가지(conual branch)를 제외하고, 설치류에서 LV 벽(wall)에 분포하는 가지는 그 주행이 심실사이고랑에 위치하는 것이 아니고, 또 분지하여 나온 가지들의 분포가 다르므로 [3, 5, 9, 10, 16, 24, 25] NAV에서 사용하는 원뿔결심실사이가지(paraconal interventricular branch), N.A에서 사용하는 앞쪽내림가지(anterior descending branch)를 사용할 수 없었다. 또한 휘돌이가지(circumflex branch)라는 용어를 사용할 수 없었다. 원뿔결심실사이가지는 NA의 앞쪽내림가지에 해당하지만 이 용어는 심방귀면에서 심실사이고랑, 즉, 원뿔결심실사이고랑이 뚜렷하고 이 고랑에 LCA의 가지가 위치하면서 주행하는 동물에서 적용할 수 있는 용어이기 때문이다. 또한 원뿔결심실사이가지와 갈라지는 첫째 큰 가지에 휘돌이가지라는 용어도 적합하지 않다. 그것은 흰쥐에서 처음으로 갈라져 나와 LV 외측벽에 분포하는 가지가 관상고랑에 위치하지 않고 [8], 이 고랑과 어느 정도 평행하게 비스듬히 달려 심방면에 그치며 [14], 동아래심실사이가지로서 그치는 것이 없기 [2, 14] 때문에 이 용어는 적합하지 않다고 생각한다. 한편 본 연구에서 관찰한 결과 흰쥐 LCA의 분지는 심장끝을 향해 가는 가지가 가장 굵고 이보다 굵기가 가는 가지들이 나와 왼쪽과 오른쪽에 분포하고 있었다. 특히 왼쪽으로 분지하여 가는 가지들은 서로 일정한 간격을 유지 하면서 관상고랑과 평행하게 달려 LV 앞쪽에서 왼쪽모서리를 지나 심방면에 가서 그치는 모습을 보였으며 이는 Icardo 와 Colvee [16], Ahn 등 [3]이 관찰한 생쥐의 LCA 분지 모습과 유사하였다.

따라서 본 연구에서는 LCA의 가지 중 심장끝을 향해 가면서 심실에 분지하는 이 가지의 이름은 Ahn 등 [3]이 사용한 LMDA라고 하였고, 휘돌이가지라는 용어 대신 L1라고 하였다. 또 이와 평행하게 달리는 가지들을 분포영역에 따라 L2, L3라고 하였다. 이러한 명명은 관상동맥 분지 유형을 분류하는데도 매우 도움이 되고 MI 크기를 예측하거나 분석하는데도 유용하다 [3]. LMDA에서 오른쪽으로 분지하는 가지는 LCA의 R라고 하였다. 이 가지는 그 길이가 원뿔결심실가지에 비해 짧았으며 LMDA에서 분지하는 위치가 다양하였고, 그 가지 수는 1-4로 다양하였다. 흥미로운 것은 R 중에서 RV까지 분포하는 경우가 있었다. 이것은 RV까지 분포하는 가지를 낸다는 보고 [14]와 일치 하는 것이다. 이런 경우에 LCA를 절찰 하면 RV 벽까지 MI가 일어날 수 있다. 실제로 몇몇 예에서는 RV 벽이 반흔 조직으로 남아 있는 경우를 볼 수 있다.

설치류에서 LMDA에 대한 명칭은 아직도 연구자에 따라 달라서 혼란스럽다. Ahmed 등 [2]은 흰쥐와 기니 피에 대한 연구에서 앞쪽심실사이가지(anterior interventricular branch), 김 등 [1], Chimenti 등 [6], Liu 등 [19]을 포함한 많은 연구자들은 왼쪽앞쪽내림가지(left anterior descending branch), Durán 등 [9]은 쥐 과에 속하는 11종의 쥐에서 둔각모서리가지(obtuse marginal branch), 배쪽심실가지(ventral ventricular branch), Hadži-selimović 등 [13]은 가축과 다람쥐를 비롯한 야생동물에서 왼쪽심실사이가지(left interventricular branch), Icardo 와 Colvee [16]는 스위스백색생쥐(Swiss albino mouse)에서 LCA 큰 줄기(main coronary trunk), Sans-Coma 등 [24, 25]은 시리안햄스터와 안경겨울잠쥐에서 둔각모서리가지(obtuse marginal branch), 배쪽심실사이가지(ventral interventricular branch)로 부르고 있고, 북미산 비버를 연구한 Bisailon [1981]은 NVA에 따라 원뿔결심실사이가지(paraconal interventricular branch)라고 하고 있다. L1에 대한 명칭도 휘돌이가지(circumflex branch) [1, 2, 5, 9, 10, 14, 19, 24, 25]로 부르고 있다. 심실가지에 대해서도 Dbalý [7]는 얇은가지 또는 벽쪽가지(superficial or parietal branch)라고 하고 있다. 그러나 대부분 연구자들은 뚜렷하지 않은 심실사이고랑이 존재한다고 가정하여 명명하고 있거나 동물해부학 용어를 찾지 않고 사람해부학에서 사용하는 용어를 그대로 사용하고 있는 바 이에 대한 정확한 명칭도 정립되어야 할 것이다.

흰쥐 관상동맥 유형에 대한 해부학적 분석은 Dbalý와 공동 연구자들 [7, 8]이 Wistar 흰쥐로 처음 시행하였다. 이들은 흰쥐 관상동맥 분지 유형을 나누고 그 가지 수를 조사 하였으며, LCA의 분지 유형은 크게 I 형과 Y 형으로 나눌 수 있다고 하였다. I 형은 LCA가 심장끝을 향해 달리면서 심실사이증격과 동맥원뿔, LV 벽에 가지를 내는 유형이라고 하였고, Y 형은 시작부분은 I 형과 같으나 LV 앞쪽벽, 즉,심방귀면에 이르러 굵기가 거의 비슷한 두 가지로 나뉘어 심장끝에 이르는 유형이라고 하였다. 흰쥐 태자에서 I 형은 76%, Y 형은 24%이며 [8], 성숙한 흰쥐에서 I 형은 69%, Y 형은 31%라고 하였다 [7]. 그리고 LCA에서 분지하여 심실 벽에 분포하는 심실가지들(ventricular branches)은 LV 앞쪽과 뒤쪽벽(anterior and posterior wall)을 따라 달리는데 그 수는 2~10이며 대개 3이라고 하였다. 본 실험에서 I 형, III 형은 Dbalý와 공동연구자들이 분류한 I 형과 비슷하고, L1 & 2의 공통가지가 크게 분지하는 II 형과 큰 가지가 둘로 나뉘어 심실에 분포하는 기타 유형을 Y 형으로 볼 수 있다. 본 실험결과 SD에서 I 형, III 형은 70.4%, II 형과 기타 유형은 29.6%였고, WKY에서 I 형, III 형은 67.8%, II 형과 기타 유형은 32.6%로 이전의 연구와 매

우 흡사한 결과를 보였다. LMDA에서 분지하는 왼쪽심실가지의 수는 SD I 형에서 평균 4, II 형에서 평균 2.8, III 형에서 평균 3.3 이었고, WKY I 형에서 평균 3.8, II 형에서 평균 2.7, III 형에서 평균 4로 나타나 두 품종 차이를 보이지 않았다.

해부학적 정보를 바탕으로 MI를 유발하는 실험은 매우 드물다. Michael 등 [20]은 생쥐 16마리에서 LCA를 분석한 결과 LMDA가 하나인 유형과 LMDA가 둘로 나뉘는 유형으로 구분할 수 있다고 하였다. 이런 결과를 바탕으로 30분간 허혈-60분 동안 재관류를 하여 위험지역(area at risk) 비율은 LV의 $68.6 \pm 4.4\%$ 이었고 허혈지역(ischemic area)은 $28.0 \pm 2.8\%$ 로 나타났다고 하였다. 최근에 Ahn 등 [3]은 생쥐에서 LCA의 분지양상과 그 위치를 해부학적으로 구명하여 원하는 MI 크기를 얻을 수 있었으며, 그 동안 실험 자료에서 제외하였던 16% 정도의 중등도 MI 크기를 지닌 동물에서도 혈동력학적 변화가 있음을 제시하였다.

흰쥐에서 MI를 위해 관상동맥 분지 유형을 분석한 연구는 단 하나 뿐이다. Liu 등 [19]은 Lewis, SD, WKY, Brown Norway, Dahl salt sensitive, Dahl salt resistant 흰쥐 5~8마리에서 LCA 분지를 중격가지, LMDA, L1의 분지위치에 대해 간단히 조사하였다. 이를 바탕으로 Lewis와 SD 흰쥐에서 MI에 대한 실험을 한 결과 Lewis 흰쥐가 사망률 16%, MI 크기 $40 \pm 1.7\%$ 를 보여 사망률 36%, MI 크기 $28 \pm 2.3\%$ 를 보인 SD 흰쥐보다 나은 결과를 얻었다고 하였다. 이들은 그러한 이유를 LMDA의 분포와 휘돌이가지(L1에 해당)의 분지 위치로 추정하였다. 즉, Lewis 흰쥐가 SD에 비해 일정한 LMDA 분포를 보였고, 결찰 위치가 L1 보다 낮을 확률은 Lewis 흰쥐에서 83%, SD 57%, WKY 87%, Brown Norway 80%, Dahl salt sensitive 67%, Dahl salt resistant가 100%라고 하면서 중격가지와 더불어 L1이 생존율에 기여한다고 하였다. L1이 결찰 위치보다 낮은 경우 큰 MI가 생김으로써 사망할 수 있다.

본 연구에서 L1은 다른 연구자들이 말하는 휘돌이가지로서 기타유형을 제외하고 대부분 LCA 이는곳부터 2mm 이내에 분지하였다. SD는 WKY보다 더 많은 수가 분지함을 알 수 있었는데 이는 Liu 등 [19]의 결과와 조금 다른 면이다. 그러나 분지 위치의 평균은 모두 $0.9 \pm 0.6 \sim 1.6 \pm 0.9$ mm 사이를 나타내었고, WKY의 I 형만 2.1 ± 1.5 mm을 보였다. 보통 결찰 하는 위치가 4 mm 지점인 것을 고려하면 L1은 MI 크기를 작게 하는 가지는 아니다. LV 가운데 1/3에 분포하는 L2의 분지 위치는 사망률과 MI 크기에 결정적으로 미치는 것으로 보인다. 즉, L2가 결찰 될 경우 MI는 중등도 정도인 30% 내외가 생길 수 있으나 결찰 되지 않은 경우 MI는 작을

것으로 보인다. I 형에서 L2의 분지 위치는 SD에서 4~6mm에서 가장 많은 수가 분지하고 있고 평균 5.1 ± 1.7 mm를 나타내었다. WKY에서는 2~4 mm에서 가장 많이 분지하고 있고 평균 5.8 ± 1.6 mm로 나타나 결찰 위치에 가까운 것이 많은 것을 알 수 있다. 따라서 MI를 위한 결찰을 할 때 주의하여야 할 것이다. L3은 LCA 이는곳부터 대개 8~9 mm 정도에서 분지하고 있는데 이는 보통 결찰 위치와 관련이 적은 부위이고, LMDA의 주행을 확인하기 어려운 위치에서 분지하고 있으므로 실제적인 응용이 어려운 가지이다. L1과 L2의 공통가지는 SD와 WKY에서 모두 결찰 위치보다 위쪽에서 분지하므로 MI가 작게 나오는 경우로 실험 할 때 고려해야 할 부분이다. 실제 L1과 L1 & 2가 나오는 지점은 왼쪽 심방귀로 덮여있을 뿐만 아니라 심실벽이 매우 얇은 동맥원뿔에 가깝게 위치하여 결찰하기 매우 까다로운 곳 이기에 결찰 대상이 아니다. 흥미로운 것은 WKY에서 비록 적은 개체가 III 형을 보였지만, L2 & 3 공통가지가 LCA 이는곳에서 매우 가까운 위치에서 분지하고 있었다. 이점을 고려하면 WKY의 III 형은 SD보다 작은 MI가 생길 수 있다. 따라서 SD의 I 형과 III 형, WKY의 I 형은 중등도 크기의 MI가 생길 수 있는 유형으로 볼 수 있고, 이는 각각 70.4%, 60.7%로 나타나 있음을 알 수 있다.

Ahn 등 [3]은 흰쥐보다 작은 생쥐에서 본 연구와 비슷한 해부학적 정보를 바탕으로 LV 외측벽에 의도적인 MI를 유발 한 바 있다. 본 연구에서 얻은 자료는 의도적인 작은 MI를 제작할 수 있는 자료로 활용될 수 있을 것이다. 본 연구 결과 LCA 이는곳부터 4~6 mm 지점에서 LMDA 왼쪽 옆으로 결찰 할 경우 L2가 분포하는 영역에 MI를 유발 할 수 있을 것으로 보며 이점을 두고 시도한다면 좋은 결과를 얻을 것으로 본다. 다만 그 확률은 I 형으로 분류된 비율 보다 낮을 수 있음을 고려해야 할 것이다. 실제 심장은 실험동물에 마취를 하더라도 300회/분 이상 박동하고 있고 L2의 분지 위치가 정확히 4~6 mm 이내에만 존재하는 것이 아니기 때문이다.

결론적으로 흰쥐 심장에서 LCA의 심실가지 분지 양상을 분석한 본 실험 결과는 MI 크기 분석과 더불어 의도적인 크기의 MI를 얻을 수 있는 자료로 활용할 수 있을 것이라 생각한다.

결 론

SD와 WKY 흰쥐 수컷 55마리 심장에 붉은색 라텍스를 주입한 후 미세해부를 하여 LCA 왼쪽심실가지(L) 분포 양상을 심실 분포 영역에 따라 분석한 결과 주요 3가지 유형과 기타 유형으로 나눌 수 있었다. I 형은 L1,

L2, L3가 각각 분지하는 유형으로 SD 흰쥐에서 15마리(55.6%), WKY에서 17마리(60.7%)이었다. II 형은 L1과 L2가 공통가지(L1 & 2)를 이루어 분지하고 L3가 별도로 분지하는 것으로 SD 흰쥐에서 6마리(22.2%), WKY에서 3마리(10.7%) 이었고, L1이 분지한 이후 L2와 L3가 공통가지(L2 & 3)를 이루어 분지하는 III 형은 SD 흰쥐에서 4마리(14.8%), WKY가 2마리(7.1%)이었다. 기타 유형은 SD에서 2마리(7.4%), WKY가 6마리(21.5%)이었다. L1 수는 평균 1.2~1.5이었고, LCA 이는곳에서 0.9~2.1 mm인 곳에서 분지하였다. L2의 수는 평균 1.2~1.4이었고 LCA 이는곳부터 5.1~5.7 mm인 곳에서 분지하였다. L3 수는 1~1.5이었고, 7.0~9.3 mm인 곳에서 분지하였다. L1 & 2는 평균 1.1가지가 분지하였으며 그 위치는 SD 흰쥐에서 1.5 mm, WKY 흰쥐에서 2.8 mm이었다. L2 & 3는 평균 1가지가 분지하였으며 그 위치는 SD 흰쥐가 LCA 이는 곳부터 7.2 mm, WKY 흰쥐가 2.9 mm이었다. L 보다 짧은 R는 대개 1~4가지가 LMDA에서 분지하였으며 그 분지 위치는 다양하였다. 가지 분포와 결찰 위치를 고려할 때 중등도의 MI은 SD 흰쥐에서 70.4% 정도에서, WKY 흰쥐에서 60.7% 이하에서 유발할 수 있을 것이고, 의도적인 작은 MI은 LCA 이는곳에서 약 4~6mm 떨어진 곳에서 LMDA 왼쪽 옆으로 결찰할 경우 실현 가능성이 있을 것으로 보인다.

이상을 종합하면 본 연구 자료는 흰쥐 MI 모델에서 원하는 크기의 MI을 만들 수 있는 자료로 유용하게 쓰일 수 있을 것이라고 생각한다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단 특정기초연구(R01-2005-000-10369-0) 지원으로 수행되었으며, 연구에 참여한 연구자(의 일부)는 [2단계 BK 21 사업]의 지원비를 받았다.

참고문헌

1. 김홍선, 김무강, 김주현, 조성환. 실험동물의 비교해부학적 연구. I. Rat의 심관상동맥에 관하여. 충남의대잡지 1981, 1, 45-51.
2. Ahmed SH, Rakhaw MT, Abdalla A, Assaad EI. The comparative anatomy of the blood supply of cardiac ventricles in the albino rat and guinea-pig. J Anat 1978, 126, 51-57.
3. Ahn D, Cheng L, Moon C, Spurgeon H, Lakatta EG, Talan MI. Induction of myocardial infarcts of a predictable size and location by branch pattern probability-assisted coronary ligation in C57BL/6 mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004, 286, H1201-1207.
4. Berg R. Über den Entwicklungsgrad des Koronargefäßmusters beim Hausschwein (*Sus scrofa domestica*). Anat Anz 1964, 115, 193-204.
5. Bisailon A. Gross anatomy of the cardiac blood vessels in the North American beaver (*Castor canadensis*). Anat Anz 1981, 150, 248-258.
6. Chimenti S, Carlo E, Masson S, Bai A, Latini R. Myocardial infarction: animal models. Methods Mol Med 2004, 98, 217-226.
7. Dbalý J. Postnatal development of coronary arteries in the rat. Z Anat Entwicklungsgesch 1973, 141, 89-101.
8. Dbalý J, Ošťádal B, Rychter Z. Development of the coronary arteries in rat embryos. Acta Anat (Basel) 1968, 71, 209-222.
9. Durán AC, de Andrés V, Cardo M, Muñoz-Chápuli R, Sans-Coma V. Anatomy of the coronary arteries in arvicoline (Rodentia, Muridae). Bol R Soc Exp Hist Nat (Sec Biol) 1998, 94, 113-123.
10. Durán AC, Sans-Coma V, Arqué JM, Cardo M, Fernández B, Franco D. Blood supply to the interventricular septum of the heart in rodents with intramyocardial coronary arteries. Acta Zool 1992, 73, 223-229.
11. Federative Committee on Anatomical Terminology. *Terminologia Anatomica*: International Anatomical Terminology. pp. 75-91, Thieme Medical, New York, 1998.
12. Gaballa MA, Goldman S. Ventricular remodeling in heart failure. J Card Fail 2002, 8, S476-485.
13. Hadžiselimović H, Šećerov D, Gmaz-Nikulín E. Comparative anatomical investigations on coronary arteries in wild and domestic animals. Acta Anat (Basel) 1974, 90, 16-35.
14. Halpern MH. The dual blood supply of the rat heart. Am J Anat 1957, 101, 1-16.
15. Hasenfuss G. Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy. Cardiovasc Res 1998, 39, 60-76.
16. Icardo JM, Colvee E. Origin and course of the coronary arteries in normal mice and in iv/iv mice. J Anat 2001, 199, 473-482.
17. International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature and authorized by the Eighteenth General Assembly on the World Association of Veterinary Anatomists. *Nominal Anatomica Veterinaria*. 4th ed. pp 63-106, Zrich and

- Ithaca, New York, 1994.
18. **Johns TNP, Olson BJ.** Experimental myocardial infarction. 1. A method of coronary occlusion in small animals. *Ann Surg* 1954, **140**, 675-682.
 19. **Liu YH, Yang XP, Nass O, Sabbah HN, Peterson E, Carretero OA.** Chronic heart failure induced by coronary artery ligation in Lewis inbred rats. *Am J Physiol* 1997, **272**, H722-727.
 20. **Michael LH, Entman ML, Hartley CJ, Youker KA, Zhu J, Hall SR, Hawkins HK, Berens K, Ballantyne CM.** Myocardial ischemia and reperfusion: a murine model. *Am J Physiol* 1995, **269**, H2147-2154.
 21. **Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ, Braunwald E.** Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction. *Am J Physiol* 1991, **260**, H1406-1414.
 22. **Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ, Braunwald E.** Ventricular performance in rats with myocardial infarction and failure. *Am J Med* 1984, **76**, 99-103.
 23. **Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, Braunwald E.** Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res* 1979, **44**, 503-512.
 24. **Sans-Coma V, Arqué JM, Durán AC, Cardo M, Fernández B, Franco D.** The coronary arteries of the Syrian hamster, *Mesocricetus auratus* (Waterhouse 1839). *Ann Anat* 1993, **175**, 53-57.
 25. **Sans-Coma V, Durán AC, Cardo M, Arqué JM.** The coronary arteries of the garden dormouse (*Eliomys quercinus* L., 1766). *Hystrix (n.s.)* 1995, **6**, 217-224.
 26. **Verdouw PD, van den Doel MA, de Zeeuw S, Duncker DJ.** Animal models in the study of myocardial ischaemia and ischaemic syndromes. *Cardiovasc Res* 1998, **39**, 121-135.
 27. **Ytrehus K.** The ischemic heart-experimental models. *Pharmacol Res* 2000, **42**, 193-203.