

심정지액이 관상동맥에 미치는 영향

이대동대문병원 흉부외과 및 의과학연구소
최 수 승

= Abstract =

The Effect of Cardioplegic Solution on Coronary Artery

Soo Seung Choi

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Tongdaemoon Hospital and
Medical Research Institute, Ewha Womans University

During open heart surgery, cardioplegic solution infusion is generally practiced to protect myocardium. The main constituent of crystalloid cardioplegic solution to protect myocardium is potassium. There are many studies of the effect of cardioplegic solution on myocardium, but studies of the effect on coronary artery are few. To know the direct effect of the cardioplegic solution on coronary artery, the isometric tension of rabbit coronary artery ring was measured during perfusion of solutions. The results are as follows :

Crystalloid cardioplegic solutions, Y-solution and S-solution, induced contraction of coronary artery. High potassium Tyrode solution induced contraction of coronary artery. The isometric tension of coronary artery increased as the potassium concentration of the solution increases. Adenosine reduces potassium induced contraction of coronary artery in dose dependant manner. Nicardipin almost completely and persistantly abolished potassium induced contraction. Further study is needed to consider the feasibility of adding Adenosine in cardioplegic solutions.

KEY WORDS : Cardioplegic solutions · Coronary vessels.

서 론

개심술을 하는 동안에는 심장으로 가는 혈류가 일시적으로 차단된다. 이때 심근에서는 심근손상이 일어나는데 그 손상을 줄이기위해 고칼륨성 심정지액을 대동맥을 통해서 관상동맥으로 관류시키는 방법이 보편적으로 많이 이용되고 있다¹⁾. 심마비용액으로 심근이 충분히 잘 보호가 되어 질 때 수술후 심근은 제기능을 잘회복하나 그러지 못하여 심근이 비가역적손상을 받으면 수술후 저심박

출중에 빠지게 된다. 심근보호가 매우 발달한 오늘에 와서도 여전히 저심박출이 수술사망율의 높은 비율을 차지하고 있으며 여러 가지 원인에 대해 많은 연구가 진행되고 있다. 즉 재관류손상, 저온으로 인한 손상, 저산소성손상 등이 논의 되어 그로 인한 손상을 줄이는 방법이 많이 연구되어 왔다. 그러나 심정지액이 심근에 관류되려면 관상동맥을 통하여 관류되므로 관류시 관상동맥의 협착 또는 수축등으로 관류가 충분치 못하거나 골고루 관류되지 못할때는 심근이 심각한 손상을 받게된다. 이에 대한 연구에 해부학적으로 심장내 관상동맥의 단락이나 Thebe-

sian 혈관에 대해 접근하는 방법 또는 임상적으로 수술중 심장초음파를 이용하는 방법²⁾ 등이 있으나 본 실험은 심정지액이 관상동맥에 미치는 직접적 영향을 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

실험재료로는 체중 약 2kg 전후(1.2~4.1kg)의 흰토끼(New Zealand white rabbit)의 관상동맥을 사용하였다.

토끼의 귀 정맥에 엔트랄25mg/kg과 헤파린 500unit/kg을 함께 섞어서 정맥주사한 후 경동맥을 절단하여 사혈한후 즉시 개흉하여 심장을 적출하였다. 적출된 심장은 즉시 산소로 포화된 실온의 조직준비용액(phosphate buffered normal Tyrode solution)에 담근후 확대경하에 관상동맥을 분리하고, 분리된 관상동맥은 현미경시야 하에서 혈관주위 조직을 제거한후 일정간격으로 잘라 혈관고리(ring)를 만들었다. 이때 혈관내피손상이 가지 않도록 유의하였으며, 산소로 포화된 조직준비용액에서 30분 이상 쉬게(incubation)하여 제작중 받은 손상을 충분히 회복시킨후, 5% 탄산가스와 95%산소로 포화된 37℃의 working solution(Bicarbonate buffered solution)이 계속적으로 관류되는 장력측정기에 걸어 고정시키고 등장수축곡선을 기록하도록 장치하였다. 또 30분이상 충분히 쉬게하여 회복시킨후 혈관고리의 길이를 단계적으로 늘여 최적길이까지 늘인후(장력 약500mg) 장력을 기록하였다. 칼륨 30mEq의 고칼륨 용액(K30 용액) 으로 수축을 2, 3회 유도하여 혈관수축의 크기가 일정해진후 본 실험을 실시 하였다. 측정은 Two channel Gould RS3200 physiograph와 Havard universal oscillograph를 사용하였다.

Working solution의 조성은 NaCl 116mM, KCl 4.5mM, CaCl₂ 1.5mM, NaHCO₃ 24mM, MgCl₂ 1mM, Glucose 5mM/L 이다. 고칼륨용액은 K0(NaCl 120mM, KCl 0mM, NaHCO₃ 24mM, Glucose 5mM, CaCl₂ 1.5mM, MgCl₂ 1.0mM)용액과 K100(NaCl 20mM, KCl 100mM, NaHCO₃ 24mM, CaCl₂ 1.5mM, MgCl₂ 1.0mM, glucose 5mM)용액을 만들어 각각의 원하는 칼륨의 농도에 따라 일정한 비율이 되게 섞어서 사용하였다. Adenosine, Nicardipin 등은 각각 필요한 농도가 되게 희석하여 첨가사용하였다. 심정지용액은 수술직후에 남은 병의 용액을 즉시 실험실로 가져와 사용하였다. Y-심정지액의 조성은 (Hartmann's solution 950ml, 8.4% NaHCO₃ 40ml, 20mEq KCl 10ml, 50% Dextrose 10ml, 20% Mannitol 25ml, 20% Albumin 50ml 혼합액)이며 수술당일 Y대 수술실내에서 제조한것이며, S-심정지액의 조성은 1L내 NaCl 4.8gm, KCl 2.24gm, Dextrose 5gm, Mannitol 10gm, Sodium bicarbonate 2.25gm, water for injection 적량이며 수술당일 S대 약제부에서 제조한것이다.

결 과

1. 수술시 사용되는 심정지액의 관상동맥에 대한 영향

심정지액에 의한 관상동맥의 장력변화를 보기 위하여 토끼관상동맥의 절편에 Y-심정지액과 S-심정지액을 관류시킨 결과 두가지 심정지액 모두 수축을 보였으며, K30용액 관류시와 비교한 결과는 Fig. 1과 같다.

그러나 wash out(working 용액 재관류) 즉시 관상동맥은 이완되어 원상회복되었다.

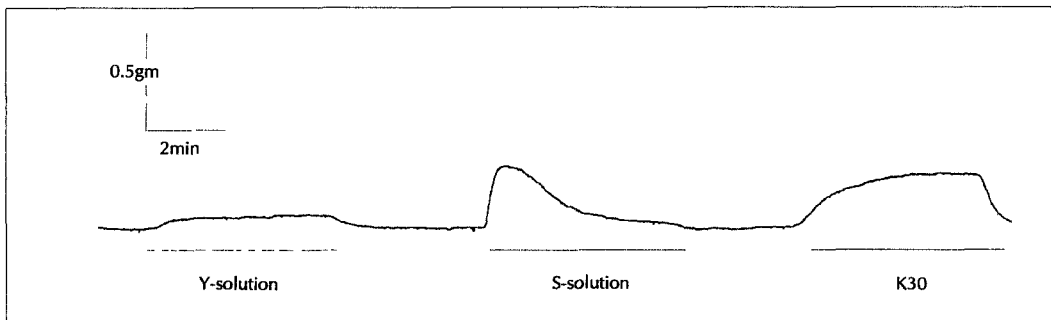


Fig. 1. Effect of crystalloid cardioplegic solution on coronary artery. Y-solution and S-solution contract coronary artery, comparing the effect of K30 solution on coronary artery. The contraction is reversible and disappears immediately after wash out.

2. 칼륨 농도에 따른 관상동맥의 수축

관류액의 칼륨 농도를 달리하여 용액을 관류시킨 결과 수축반응은 칼륨 농도를 높임에 따라 점차 증가하였으며 (Fig. 2), 칼륨에 의한 수축은 가역적이며 wash out 즉시 관상동맥은 이완되었다.

3. 칼륨에 의한 관상동맥 수축에 대한 Adenosine의 영향을 보기위해 K30 용액으로 관상동맥 절편의 수축을 유발한 후 Adenosine을 첨가한 결과 Adenosine에 의해 이완이 유발 되었으며, 이완의 정도는 Adenosine의 농도를

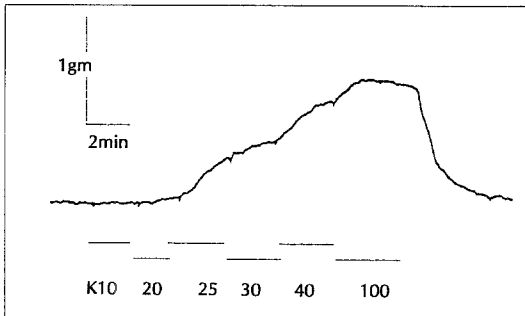


Fig. 2. The effect of potassium concentration on potassium induced coronary artery contraction. The isometric tension increases as the potassium concentration of the solution increases.

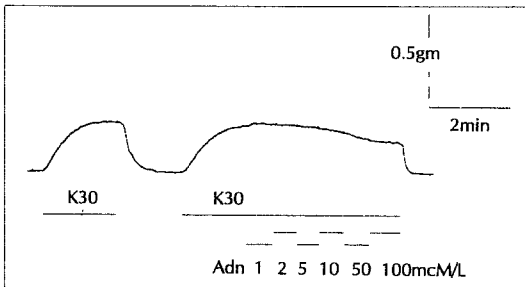


Fig. 3. The effect of Adenosine(Adn) on potassium induced coronary artery contraction. Adenosine reduces potassium induced contraction in dose dependent manner.

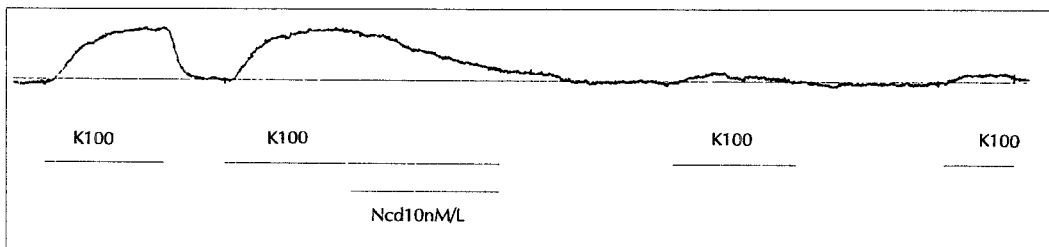


Fig. 5. The effect of nicardipin(Ncd) on potassium induced coronary artery contraction. Nicardipin abolishes potassium induced contraction completely and persistently. Once the coronary artery ring is exposed to Nicardipin, contraction could not be induced even by high potassium solution.

높임에 따라 증가되었다(Fig. 3).

4. Adenosine $200\mu\text{M}/\text{L}$ 로 전처치한 후 K30으로 수축시켰을 때 K30으로 인한 수축은 약 50%정도 감소시킬수가 있었다(Fig. 4).

5. Calcium 길항제인 Nicardipin에 노출 시킨 경우 K100에 의한 수축을 90% 이상 억제 하였으며, Nicardipin에 의한 이완효과는 지속적이었다. 즉 Adenosine에 의한 수축억제는 Adenosine이 작용하는 동안만 작용하였으나, 일단 Nicardipin에 노출된 관상동맥의 수

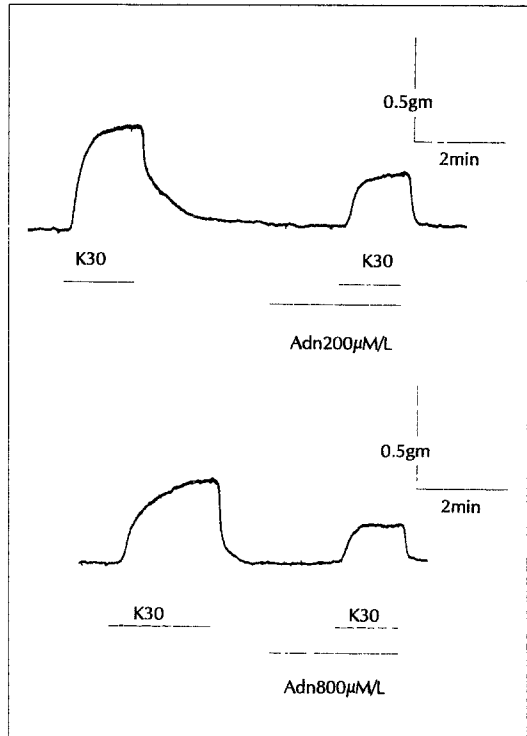


Fig. 4. The effect of Adenosine on potassium induced coronary artery contraction. Pretreatment of Adenosine reduced half of the isometric tension.

축력은 Nicardipin을 wash out 하여도 K100에 의한 수축을 장시간 다시 회복하지 못하였다(Fig. 5).

고 안

심장을 수술하는 동안 심장을 뛰지않게 함으로서 정교한 수술을 할수 있고 또 심근에서의 에너지 소모를 줄일수 있다. 현재 대부분의 흉부외과 의사가 심장수술시 심근보호법으로 심정지액을 쓴다. 심정지액의 심근보호기능의 주된 요소는 심정지액내 포함된 칼륨과 그리고 저온법(hypothermia)이다. 섭씨10도이하의 저온으로 심근의 대사를 낮추고, 고칼륨용액으로 심근을 탈분극(depolarization) 상태에 있게 함으로써 심근이 계속 일을 하지 않게 함으로써 심근의 에너지 수요를 최소로 줄임으로써 수술중 심장으로 가는 피가 차단되는 동안 견디게 하는 것이다. 이것이 Crystalloid cardioplegia이며 한두시간의 수술은 대개 견딘다. 여기에서 더 개선하기 위해 많은 노력이 있었고 대동맥 차단중 심장으로 산소를 공급하기 위해 Cold blood cardioplegia 방법과 나아가서 최근에는 고칼륨으로 심근은 쉬게하면서 warm blood를 주어 심근의 대사를 유지하자는 개념에 이르게 되었다. 그러나 아직도 완전한 방법은 없으며 저심박출이 여전히 수술사망률의 원인이 되어 있다.

이론상으로 심근에 심정지액이 잘 관류되면 심근이 보호되지만, 심정지액이 대동맥을 통하여 관상동맥을 거쳐 심근에 이를 때 관상동맥이 동맥경화증 등으로 좁거나 막힌 곳이 있어 심근 관류가 불균형(uneven distribution) 되거나 관상동맥의 수축으로 심근까지 심정지액이 도달하지 못할때는 심근의 심각한 손상을 초래하게 된다. 일반적으로 대동맥을 통한 심정지액의 주입은 우심실을 더 잘 관류하고 더 중요한 좌심실은 덜관류하는 것으로 알려져 있어 관상정맥동(coronary sinus)으로 거꾸로 관류시키는 방법도 개발되어 사용되고 있다. 그러나 관상정맥동으로 역류시킬 때 우심실벽과 심실중격에 잘 관류가 안될수 있다³⁴⁾.

이제까지 대부분의 연구가 심정지액이 심근에 미치는 영향에 대해 연구된것에 비해 심정지액이 관상동맥에 미치는 영향에 대해서는 그다지 많은 연구가 되어 있지 않으므로 본연구에서는 심정지액이 관상동맥에 미치는 직접적 영향을 관찰하였다.

본 실험에서 관찰된 대로 수술실로부터 가져온 심정지액은 관상동맥의 수축을 유발하였다(Fig. 1). 앞서 기술한

대로 수술중 심정지액이 주입될 때 관상동맥이 수축을 하면 술자가 예상했던 대로 심근이 보호되지 못할수 있다. 특히 손상받은 관상동맥이나 부행혈류(collateral circulation)에 의존하던 심근부위의 관류는 더욱 그 결과를 예측할 수가 없다.

심정지액의 주성분이 칼륨인 이상 칼륨용액에 의한 관상동맥의 영향을 관찰하였다(Fig. 2). 칼륨의 농도를 점차로 높여 갈 때 관상동맥의 수축은 점점더 심해졌다. 칼륨의 농도가 20mEq이 하로 비교적 낮을 때는 수축이 약하였으나 25mEq 이상 될 때는 더 많이 수축하였다. 본 실험의 결과는 흉부외과 의사에게 원하는 심정지를 얻으면서도 가급적 낮은 농도의 칼륨용액을 사용할 것을 암시해 주고 있다.

세포외액에 칼륨이 높을 때 탈분극이 일어나는데 이때 소듐이 세포내로 들어가고, 세포내의 소듐은 Sodium-calcium exchange를 통해 칼슘이 세포내로 유입되며 근장그물에서도 칼슘이 유리된다⁵⁶⁾. 동맥의 평활근세포의 수축도 칼슘이온이 세포내로 유입되어서 수축이 일어난다고 한다⁷⁾. 또한 칼륨에 의한 탈분극시 관상동맥의 평활근에 수축하는 부분의 칼슘에 대한 sensitivity가 증가된다고 한다⁸⁾. 그러나 다행히 관상동맥 혈관의 내피세포와 평활근 자체는 고칼륨(50mEq/L)에 장시간(4시간) 노출되어도 기능상 손상은 별로 받지않고 잘 견딘다고 하며, 내피세포가 더 잘 견딘다고 한다⁹⁾.

또 심근에서 세포보존을 위해 탈분극을 유지하는 것보다 repolarization상태에 유지하는 것이 더 낫지않을까 하는 연구도 있다¹⁰⁾.

다음은 심근에 가급적 영향을 주지 않으면서 칼륨에 의한 유도된 관상동맥의 수축을 없앨수 있는 방법이 없을 까하여 Adenosine의 영향을 관찰하였다. Adenosine은 high energy phosphate인 Adenosine Tri-phosphate의 substrate로서 수술후 재관류시에 에너지원을 회복하는데 유용할 뿐 아니라, 심근의 국소 허혈이 있을 때 내재성으로 분비되는 강력한 coronary vasodilator 이기도 하다. 심근에서는 Adenosine receptor mediated process가 있어서 허혈과 재관류시에 심근보호 기능을 가지고 있는 것으로 알려진 물질이다¹¹⁾. Fig. 3과 같이 K30으로 유발된 관상동맥 수축에서 Adenosine을 관류시킨 결과 Adenosine 농도 증가에 따라 관상동맥의 이완을 가져왔다. Fig. 4처럼 K30으로 수축시키기전 약 1~2분간 미리 Adenosine을 작용시켜 전치치한 결과 수축의 약 50%

감소를 보이고 있다. 본 그림에는 나타나 있지 않지만 30분이상 충분히 작용 시켰을 때 약 70%의 수축력 감소를 보였다.

칼륨용액에 의한 관상동맥의 수축기전이 칼슘의 세포내 유입에 의한 것이므로 칼슘길항제인 Nicardipine을 사용하여 그 영향을 보고자 하였다. Fig. 5에서 보는 것과 같이 Nicardipine은 칼륨에 의한 수축을 즉시 억제하였으며 한 번 Nicardipine에 노출된 관상동맥은 지속적으로 수축이 억제 되었다. Adenosine은 향후 연구에 따라 cardioplegia에 첨가사용 가능성이 있으나 Nicardipine은 작용효과가 지속적이므로 심근억제에 대한 영향이 먼저 검토되어야 할 것이다.

요 약

목 적 :

개심술중 사용되는 심정지액의 심근보호효과에 관한 연구는 많다. 그러나 관상동맥에 대한 연구는 적다. 심정지액의 관상동맥에 관한 직접적 효과를 보기 위하여 본실험을 시행하였다.

방 법 :

토끼의 관상동맥을 현미경하에 분리하여 혈관고리를 만들고, 이 관상동맥고리에 여러 가지 용액을 관류시키면서 등장수축곡선을 기록하였다.

결과 및 결론 :

1) 수술시 사용되는 Y-심정지액과 S-심정지액은 모두 관상동맥의 수축을 일으켰다.

2) 칼륨용액에 의한 관상동맥의 수축반응은 칼륨의 농도를 높임에 따라 증가하였으며, 수축은 가역적이었고 wash out 즉시 관상동맥은 이완되었다.

3) Adenosine은 칼륨에 의한 관상동맥의 수축을 감소(이완)시켰고, 이완의 정도는 Adenosine의 농도를 높임에 따라 증가되었다.

4) Nicardipin은 칼륨에 의한 관상동맥의 수축을 강력히 억제하였고, 그 효과는 지속적이었다.

심정지액 사용할 때 관상동맥의 수축을 줄이기 위하여 가능한 낮은 농도의 칼륨용액을 사용할 것을 암시하며, Adenosine은 향후 연구에 따라 cardioplegia에 첨가사용 가능성이 있으나 Nicardipine은 작용효과가 지속적이므로 심근억제에 대한 영향이 먼저 검토되어야 할 것이다.

References

- 1) Hendry PJ, Masters RG, and Haspect A : *Is there a place for cold crystalloid cardioplegia in the 1990s?* *Ann Thorac Surg* 1994 : 58 : 1690-4
- 2) Quintilio C, Voci P, Bilotta F, Luzi G, Chiarotti F, Accocchia MC et al : *Risk factors of incomplete distribution of cardioplegic solution during coronary artery grafting.* *J Thorac & Cardiovasc Surg* 1995 : 109 : 439-47
- 3) Carrier M, Gregoire J, Khalil A, Thai P, Lqtour J and Pelletier C : *Myocardial distribution of retrograde cardioplegic solution assessed by myocardial thallium 201 uptake.* *J Thorac & Cardiovasc Surg* 1994 : 108 : 1115-17
- 4) Crooke GA, Harris LH, Grossi EA, Baumann FG, Galloway AC and Colvin SB : *Biventricular distribution of cold blood cardioplegic solution administered by different retrograde techniques.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 : 102 : 631-7
- 5) Blaustein MP, DiPollo R, and Reeves JP : *Sodium-Calcium exchange.* *NY Acad Sci* 1991, p639(cited from *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1993 : 106 : 317-328)
- 6) Cohen NM, and Lederer WJ : *Changes in the calcium current of rat heart ventricular myocytes during development.* *J Physiol(Lond)* 1988 : 406 : 115-46
- 7) Kim KW, Hwang SI, and Nam KY : *Different mechanism of K-induced contracture in isolated vascular and intestinal smooth muscles.* *Korean J Physiol* 1979 : 13 : 41-50
- 8) Yanagisawa T, and Okada Y : *KCl depolarization increases Ca²⁺ sensitivity of contractile elements in coronary arterial smooth muscle.* *Am J Physiol* 1994 : 267 : H614-21
- 9) He GW, Yang CQ, Wilson GJ, and Rebeyka IM : *Tolerance of epicardial coronary artery endothelium and smooth muscle to hypokalemia.* *Ann Thorac Surg* 1994 : 57 : 682-8
- 10) Cohen NM, Wise RM, Wechsler AS, and Damiano RJ : *Elective cardiac arrest with hyperpolarizing adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener,* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 : 106 : 317-328
- 11) Hudspeth DA, Nakanishi K, Vinten-Johansen J, Zhao Z, McGee S, Williams MW and Hammon JW : *Adenosine in blood cardioplegia prevents postischemic dysfunction in ischemically injured hearts.* *Ann Thorac Surg* 1994 : 58 : 1637-44