

## 대동맥 차단시 저온 산소화 심정지액이 심근보호에 미치는 영향\*

왕 영 필\*\* · 이 홍 균\*\*

— Abstract —

### An Experimental Study on the Effect of Hypothermic Oxygenated Cardioplegic Solution on Myocardial Protection during Prolonged Aortic Cross-clamping\*

Young Pil Wang\*\* and Hong Kyun Lee\*\*

This study was experimentally undertaken to evaluate the effect of hypothermic oxygenated cardioplegic solution on myocardial protection during prolonged aortic cross-clamping under cardiopulmonary bypass.

Dogs were divided into two groups—control group (received hypothermic unoxygenated cardioplegic solution) and experimental group (received hypothermic oxygenated cardioplegic solution). Coronary sinus effluent was obtained at once and 30, 60, 90 minutes after cross-clamping for the determination of pH, PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, and lactate level during the infusion of cardioplegic solution and myocardial biopsies were obtained after cessation of 90 minutes of aortic cross-clamping.

The results obtained were as follows:

1. There was no significant differences in the pH and PCO<sub>2</sub> between the oxygenated and unoxygenated cardioplegic solution but the PO<sub>2</sub> of the oxygenated solution was 4 times greater than unoxygenated solution, and also the oxygenated solution had a significantly greater oxygen content ( $2.02 \pm 0.05$  ml O<sub>2</sub>/min) and had much more oxygen delivery than unoxygenated solution.
2. The myocardial oxygen consumption and the myocardial oxygen extraction in oxygenated group were 1.63 ml O<sub>2</sub>/100 ml and 67.32% respectively, which was greater than those in unoxygenated group.
3. Regarding to pH and PCO<sub>2</sub> of coronary sinus effluent, there was no significant differences between two groups in early period of infusion of cardioplegic solution, but the pH shifted to acidosis from 60 minutes, PCO<sub>2</sub> increased from 90 minutes of aortic cross-clamping, and PO<sub>2</sub> markedly decreased from 90 minutes of aortic cross-clamping in unoxygenated group.
4. The lactate concentration of coronary sinus effluent revealed relatively normal in both groups, but showed slight increase up to  $27.5 \pm 4.56$  mg/100 ml at 90 minutes of aortic cross-clamping in unoxygenated group.
5. On electron microscopic study, the ultrastructural integrity of myocardial cells in oxygenated group was well preserved within 90 minutes. Slight swelling and deformity of mitochondria, interfibrillar widening, and disarrangement of myofibrilles were observed at 90 minutes after aortic cross-clamping in unoxygenated group.

From these results, the use of hypothermic oxygenated cardioplegic solution seemed to be effective and better method for the preservation of ischemic myocardium during the prolonged aortic cross-clamping.

\* 본 연구는 가톨릭중앙의료원 학술연구비로 이루어진 것임.

\*\*가톨릭대학 의학부 흉부외과학교실

\*\*Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Catholic Medical College, Seoul, Korea

## I. 머리말

심정지액은 개심술시 심근의 전기 기계적인 정지를 유도하고 심장을 빠른 시간에 냉각시켜 심근보호에 탁월한 효과를 보일뿐 아니라 정지된 무혈시야를 제공하여 외과의에게 병소의 교정을 안전하고 용이하게 하여준다.

1955년 Melrose 등이 고농도의 구연산칼륨 (potassium citrate)액을 이용하여 심정지액의 원리를 처음 소개한 후 Bretschneider(1964), Kirsch 등(1972), Søndergaard 등(1975)에 의해 부단히 발전, 개선되어 왔으며 1970년대 이후부터는 대부분의 심장외과의들이 개심술을 위한 대동맥 차단시 심근보호의 방법으로 저온 심정지 (cardiopilgic arrest)를 시행하여 왔다.

그러나 심정지액으로 이완정지시킨 심장의 관상혈관 내로 비관상동맥 측부혈류를 통한 예기치 않은 혈류가 있기 때문에 초기에는 심정지액을 세척해 내고, 대동맥 차단시간이 길어짐에 따라서 허혈상태가 지속되면 ATP가 분해되어 에너지의 고갈상태가 발생하게 된다. 따라서 완벽한 심근보호의 효과를 기대할 수 없으며 재관류 부종 (reperfusion edema), 심실기능의 저하, 고에너지 인산염 (phosphate) 저장의 고갈등에 관한 문제가 심정지액을 사용할 때 해결하여야 될 과제도 지금도 많은 연구가 진행중에 있다.

심정지액의 심근보호 효과를 증대시킬 목적으로 Lolley 등(1974)은 혐기성 에너지 산출을 자극하기 위하여 심정지액에 포도당과 인슐린을 첨가하였으며, Hearse 등(1976a)은 외부에서 ATP와 크레아틴 인산 (creatine phosphate)을 제공하여 세포성 에너지 비축을 도모하였고, Bleese 등(1978)과 Fey 등(1977)은 lysosomal membrane의 안정을 유지시키기 위해 부신피론을 투여한 바 있다. 또한 Hearse 등(1976b)과 Roe 등(1979)은 허혈성 심정지시 발생하는 산증의 교정을 위해 심정지액에 중탄산염이나 히스터딘과 같은 완충제를 추가하였고, Follette 등(1978a)은 세포의 팽창을 감소시키기 위해 만니톨이나 다른 고장액을 함께 사용하기도 하였다.

저자들은 심정지액에 산소를 첨가하여 호기성 에너지 산출을 유지시켜 혐기성 대사산물의 축적으로 인한 조직산증의 발생을 경감시키는 것이 허혈성 심정지시의 심근보호 효과에 어떤 영향을 미치는가를 알아보기 위하여 저온심정지액 (hypothermic cardiopilgic solution, HCPS)을 100% 산소로 가스분압을 높여서 산소함유량을

증가시킨 저온 산소화 심정지액 (hypothermic oxygenated cardioplegic solution, HOCPS)을 사용한 후 이에 관련된 몇가지 이학적 검사성적 및 심근의 전자현미경적 변화소견을 관찰하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험 동물 및 방법

실험동물로는 체중 12~14kg의 건강한 한국산 잡견 20마리를 사용하였다. 실험견은 2.5% pentobarbital sodium(Nembutal) 30mg/kg을 전경골정맥 (anterior tibial vein)에 주사하여 전신마취를 하였으며 마취 후 즉시 기관내 삽관을 하여 Harvard dual phase control respirator pump (Harvard Model-613, U.S.A.)를 이용하여 100% 산소와 공기를 1:1로 섞어 호흡시켰다. 인공심폐기 가동시의 동맥압과 직장 온도, 요량의 측정을 위해 동맥압 카뉴레를 고동맥에 삽입하고 요관과 직장 온도계 (American Hamilton aquamatic K-thermia, PC-130/66 N 251)를 삽입하였다.

우측 제 4 늑간을 통해 개흉한 후 횡격막신경과 평행한 방향으로 심낭에 절개를 가하여 심장 및 대혈관을 노출하였다. 체중에 따라 3mg/kg의 heparin을 투여한 후 전신 혈류와 정맥환류를 위한 카뉴레를 상행대동맥과 상, 하대정맥에 삽입하였으며 우심방내로 정맥혈이 유입되는 것을 막기 위해 기정맥 (azygos vein)은 결찰하였다. 대동맥 카뉴레는 USC1 12 Fr (USCI, A Division of C.R. Bard, Inc. U.S.A.), 대정맥 카뉴레는 USC1 24 Fr를 사용하였고, 심근(심실중격)온도의 측정을 위해 심근온도측정기 (Temperature monitor, Shiley, serial No. 0-0682, U.S.A.)를 좌심첨에 삽입하였다.

체외순환을 실시하는데 사용한 인공심폐기는 Mera roller pump MHS-21-II (Senko Medical Instrument Co., Japan), 산화기는 기포형의 Pediatric bubble oxygenator (Shiley S-70, Shiley Inc. U.S.A.), 열교환기는 Mera MSH-12S (Senko Medical Instrument Co., Japan)수조를 사용하였다. 체외순환시 충진은 Hartmann 용액과 5% 포도당을 2:1의 비율로 섞은 후 헤파린으로 항 응고처리한 전혈로 적정 혈액소치를 유지시키고 25% 만니톨 4ml/kg, 15% KCl 2ml/1,000ml priming solution, 5% NaHCO<sub>3</sub> 33.6ml/1,000ml priming solution, 3% CaCl<sub>2</sub> 3.3ml/100ml whole blood, cleocin 10mg/kg을 추가하였다(표 1).

**Table 1. Compositions of priming solution**

Heparinized whole blood	
Hartmann's solution	60%
5% dextrose	30%
25% Mannitol	4 ml/kg of body weight
15% KCl	2 ml/1,000 ml priming solution
5% NaHCO <sub>3</sub>	33.6 ml/1,000 ml priming solution
3% CaCl <sub>2</sub>	3.3 ml/100 ml whole blood
Cleocin	10 mg/kg of body weight

총충진량은 1,500ml, 관류지수(perfusion index)는 2.6~2.8 l/min 로, 요구 혈액소치는 혈회석 원칙에 따라 25~30%로 유지하였다. 이때 산소투입량은 관류량과 1:1의 비율로 하고, 동맥압은 55~85mmHg로 유지되도록 조절하면서 심근온도는 15~20°C, 직장온도는 28°C내외로 중등도 전신 저온법을 시행하였다.

체외순환과 동시에 서서히 체온을 떨어뜨리면서 심근 표면을 얼음편과 냉각수로 덮어 빠른 냉각을 도모하였으며 심박동이 완화되고 심실세동이 보이면 즉시 대동맥을 차단하고 10ml/kg의 4°C 심정지액을 12 gauge 카뉴레(No. 10012, DLP Inc. Walker, Mich. U.S.A.)를 이용하여 대동맥 기시부에 주입하였다.

저자들이 사용한 심정지액의 구성 성분은 표 2와 같다.

심정지액의 주입방법은 대동맥차단과 동시에 대동맥 기시부에 신속히 주입하되 회전펌프를 이용하여 75mm Hg의 압력과 120ml/min의 속도를 유지하며 투입하였고 90분간의 대동맥 차단시간동안 매 30분 간격으로 120~140ml의 심정지액을 추가로 투여하였다.

심정지액의 투여시 심관상정맥동(coronary sinus)에서

**Table 2. Compositions of cardioplegic solution (Modified Texas Heart Institute solution)**

10% dextrose	500 ml
0.9% NaCl	500 ml
15% KCl	20 ml(40 mEq)
5% NaHCO <sub>3</sub>	11 ml(6.6 mEq)
3% CaCl <sub>2</sub>	7.4 ml(4 mEq)
10% MgCl <sub>2</sub>	14.2 ml(30 mEq)
Inderal	2 mg

pH: 7.6~7.8

Osmolarity: 510mOsm/l

흘러나오는 심정지액의 채취를 위해 No. 10 balloon tipped catheter를 심관상정맥동에 삽입, 고정하였으며 폐동맥혈류가 역류하여 혼합되는 것을 막기 위하여 폐동맥도 일시적으로 차단하였다.

실험동물은 각 10마리씩 2군으로 나누어 대조군에서는 HCPS를 투여하였고 실험군에서는 HOCPS를 투여하였다. HOCPS군과 HCPS군 모두 심정지액의 구성 성분은 동일하지만 HOCPS군에서 사용한 심정지액은 산화기를 이용하여 100% 산소로 가스분압을 높였기 때문에 pH가 7.76±0.04로 HCPS군에 비해 다소 염기화하고, 산소분압은 650.7±18.5mmHg로 HCPS군의 165.1±5.69mmHg의 4배에 달했으며, 산소함유량도 2.02±0.05mlO<sub>2</sub>/100ml로 HCPS군의 0.51±0.02mlO<sub>2</sub>/100ml보다 현저히 많았다(표 3).

**Table 3. Gas analysis of each cardioplegic solution**

	HCPS*	HOCPS**
pH	7.66±0.35	7.76± 0.04
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	10.30±0.49	10.30± 0.40
PO <sub>2</sub> (mmHg)	165.10±5.69	650.70±18.50
BE*** (mEq/l)	0.30±0.40	0.79± 0.72
O <sub>2</sub> content (ml O <sub>2</sub> /100 ml)	0.51±0.02	2.02± 0.05

\*HCPS: hypothermic cardioplegic solution

\*\*HOCPS: hypothermic oxygenated cardioplegic solution

\*\*\* BE: base excess

## 2. 이학적 검사

대동맥차단 직후, 30분, 60분 및 90분에 심정지액을 각각 투여한 후 채취액 성분의 오차를 줄이기 위하여 평균치의 계산을 위해 15초와 45초 2회에 걸쳐 심관상정맥동에서 유출되는 심정지액을 채취하여 pH, PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, BE(base excess) 등을 Radiometer (ABL 2, Acid-Base Laboratory, Copenhagen, Denmark)를 이용하여 즉석에서 측정하였고, 일부의 채취액은 2,000 rpm으로 원심분리하여 칼륨과 유산을 측정하였다. 칼륨의 측정은 flame photometer (Corning 435, Corning Medical Instrument Co. U.K.)를 이용하였고, 유산의 측정은 Baker-Summerson법 (1941)을 이용하였다.

심정지액의 산소함유량, 심근의 산소소모량, 유산생성량, 칼륨섭취량등은 다음 공식을 이용하여 계산하였다.

O<sub>2</sub> content (ml O<sub>2</sub>/100 ml)

$$= (1.38 \times \text{Hgb} \times \text{SO}_2) + (0.0031 \times \text{PO}_2)$$

Myocardial O<sub>2</sub> consumption (ml O<sub>2</sub>/min)

$$= (\text{coronary blood flow} \times \text{coronary arteriovenous oxygen difference}) / 100$$

Myocardial O<sub>2</sub> extraction (%)

$$= [(\text{coronary artery O}_2 \text{ content} - \text{coronary vein O}_2 \text{ content}) / \text{coronary artery O}_2 \text{ content}] \times 100$$

Myocardial lactate extraction (%)

$$= [(\text{coronary artery lactate} - \text{coronary vein lactate}) / \text{coronary artery lactate}] \times 100$$

Myocardial lactate production (mg/100ml)

$$= (\text{coronary sinus lactate} - \text{coronary artery lactate}) \times \text{infusion rate}$$

Myocardial potassium extraction (%)

$$= [(\text{coronary artery potassium level} - \text{coronary vein potassium level}) / \text{coronary artery potassium level}] \times 100$$

Myocardial potassium uptake (mEq/min)

$$= (\text{coronary artery potassium} - \text{coronary vein potassium}) \times \text{infusion rate}$$

### 3. 전자현미경 검사

각 실험군은 90 분간의 대동맥 차단 종료 후 심근세포의 형태학적 변화를 보기 위하여 좌심첨에서 심근조직 절편을 채취하여 2% glutaraldehyde-2.5% paraformaldehyde(phosphate 완충용액; pH 7.2)에 2~4 시간 동안 전고정하여 다시 Millonig 고정액(1% OsO<sub>4</sub> 첨가)에 2 시간 고정하고 alcohol-acetone grade 방법으로 탈수하여 Epon 812에 포매한 후 600~800Å 두께의 초박절편을 만들어 uranyl-acetate와 lead citrate로 이중염색한 다음 JEOL-100B 전자현미경으로 관찰하였다.

## III. 성 적

### 1. 이학적 소견

심정지액을 100% 산소로 포화시켰을 때 심정지액의 산소 함유량은 HOCPS군에서 2.02±0.05 ml O<sub>2</sub>/100ml로 HCPS군의 0.51±0.02 ml O<sub>2</sub>/100ml에 비해 현저히 증가됨을 보였고(P<0.01), pH는 양쪽군 모두에서 대동맥 차단시부터 감소하였으나(P<0.05) HOCPS군에서는 대동맥 차단 종료시까지도 정상 범위임에 비해 HCPS군에서는 대동맥 차단 60분부터 현저한 pH의 감소를 보였다(P<0.01)(그림 1).

PCO<sub>2</sub>는 양군 모두에서 서서히 증가하였으나 모두 정

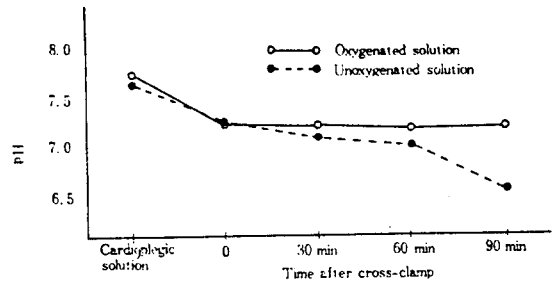


Fig. 1. The pH of coronary sinus effluent recorded immediately after each infusion of cardioplegic solution during 90 minutes of aortic cross-clamp.

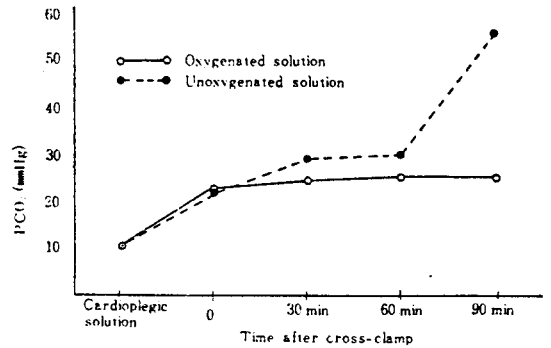


Fig. 2. The PCO<sub>2</sub> of coronary sinus effluent recorded immediately after each infusion of cardioplegic solution during 90 minutes of aortic cross-clamp.

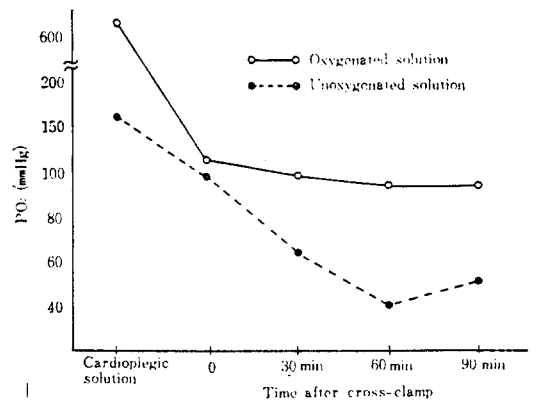


Fig. 3. The PO<sub>2</sub> of coronary sinus effluent recorded immediately after each infusion of cardioplegic solution during 90 minutes of aortic cross-clamp.

상 범위로 유의한 변화는 없었으나 HCPS군에서 대동맥 차단 90분에 56±8.6mmHg로 상승을 보였다(P<0.01)(그림 2).

PO<sub>2</sub>도 시간이 흐름에 따라 감소하여 HCPS군에서는

대동맥차단 30분에  $65.5 \pm 2.97$  mmHg, 60분에  $41.3 \pm 11.45$  mmHg, 90분에  $54.7 \pm 7.47$  mmHg로 현저히 감소하였고 ( $P < 0.01$ ) (그림 3), 산소소모량은 HOCPS군에서 90분 동안 평균  $1.63$  ml  $O_2$ /100ml로 HCPS군의  $0.11$  ml  $O_2$ /100ml 보다 많은 소모량을 보였으며 ( $P < 0.01$ ) (그림 4), 심근에서의 산소추출율도  $67.32\%$ 와  $17.91\%$ 로 유의한 차를 보였다 ( $P < 0.01$ ) (그림 5).

심관상정맥동의 유산치는 양 군 모두에서 서서히 증가하였으나 대동맥 차단 초기에는 양 군간에 유의한 차이가 없었으나 HCPS군에서 대동맥차단 60분과 90분에  $19.5 \pm 2.7$  mg/100ml와  $27.5 \pm 4.56$  mg/100ml로 유

의한 증가를 보였다 ( $P < 0.01$ ) (그림 6).

또한 심근의 유산생산량도 HCPS군에서 60분과 90분에  $11.40$  mg/100ml와  $18.84$  mg/100ml로 증가하였다 ( $P < 0.01$ ) (그림 7).

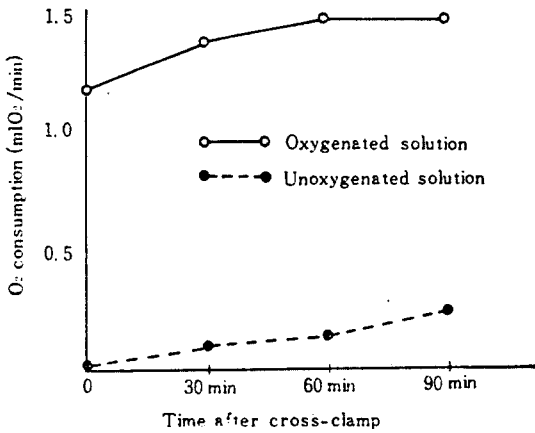


Fig. 4. Myocardial  $O_2$  consumption during 90 minutes of aortic cross-clamp.

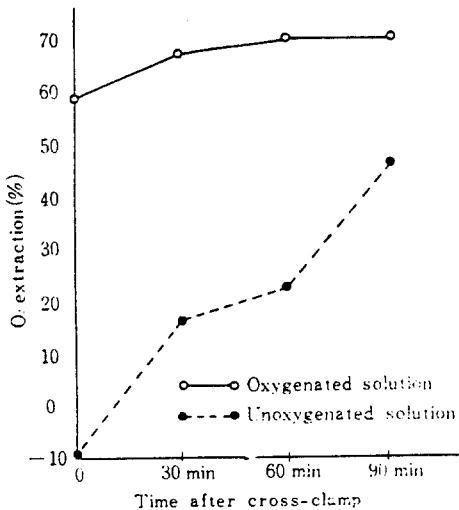


Fig. 5. Myocardial  $O_2$  extraction ratio after each supplemental infusion of cardioplegic solution.

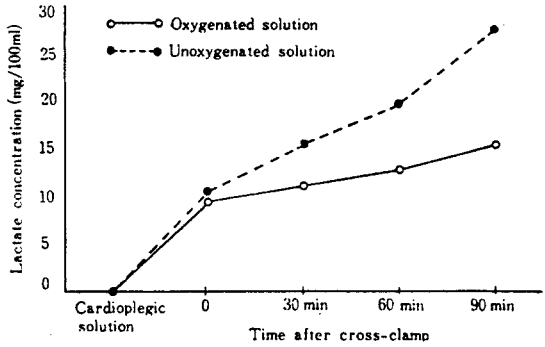


Fig. 6. The lactate concentration in the coronary sinus effluent following each supplemental infusion of cardioplegic solution.

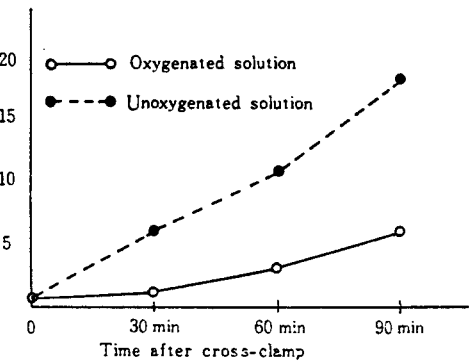


Fig. 7. Myocardial lactate production during 90 minutes of aortic cross-clamp.

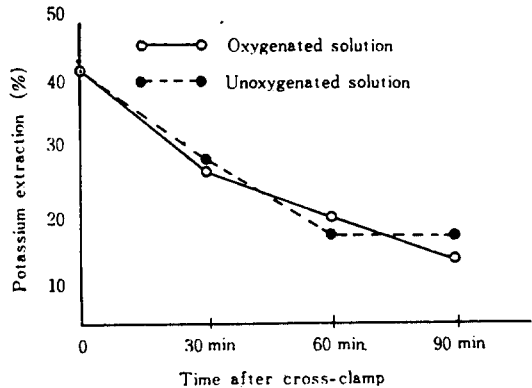


Fig. 8. Myocardial potassium extraction ratio after each infusion of cardioplegic solution during 90 minutes of aortic cross-clamp.

칼륨의 추출과 섭취는 양 군간에 유의한 차는 없었다(그림 8, 9).

## 2. 전자현미경 소견

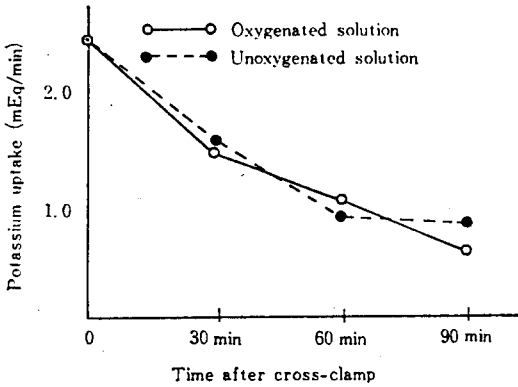


Fig. 9. Myocardial potassium uptake after each supplemental infusion of cardioplegic solution during 90 minutes of aortic cross-clamp.

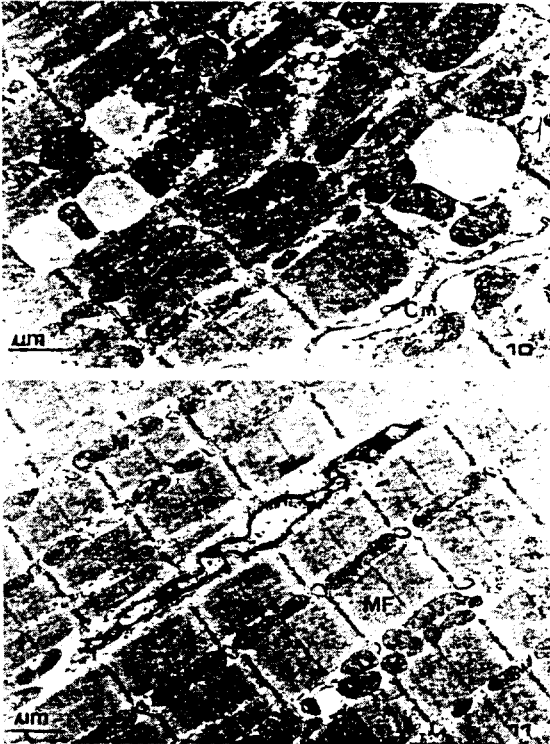


Fig. 10 & 11. Normal ultrastructures of dog heart muscle. A part of the cardiac muscle cells showed well organized myofibrilles (MF) and mitochondria (M) in the periphery and central area of the muscle fiber. The cell membrane (CM) was well preserved.

전자현미경 소견상 HCPS군에서는 정상(그림 10, 11)에 비하여 경미한 심근세포의 조직학적 변화를 보여 섬유간 공간(interfibrillar space)의 확장, 사립체(mitochondria)의 변형과 수포화, 근원섬유(myofibrilles)의 재배열 소견을 산발적으로 관찰할 수 있었으나(그림 12, 13) HOCPS군에서는 근세포 배열에서나 세포질내 사립체, 글리코겐 과립, 근원섬유 등이 잘 보존되었고, 다만 부분적으로 사립체내에서 약간의 공포를 볼 수 있었으나 거의 정상적인 소견을 보였다(그림 14, 15).

## IV. 고 찰

개심술을 시행하기 위하여 심정지를 유도하는 경우에는 심근보호에 대한 특별한 기술이 요구된다. 대동맥 차단은 심장근육으로의 산소와 에너지원의 공급을 중단하



Fig. 12 & 13. The dog heart muscle obtained from hypothermic cardioplegic solution (HCPS) group. Myofibrilles (MF) were partially disarranged and the interfibrillar space were relatively dilated. Disarrangement and deformity of mitochondria were noted in figure 12 and a swollen mitochondria (M) with transparent matrix was observed in figure 13.



기본이라 하였다.

심정지액의 관상동맥관류는 1955년 Melrose 등이 고농도의 구연산 칼륨 용액으로 심정지를 시도하여 심한 심근손상이 발생하였다고 보고한 이후 Gay와 Ebert (1973), Tyers들(1977)은 적정량의 칼륨농도는 안전하고 효과적인 심정지를 유도할 수 있다고 하였으며, Follette들(1977)에 의해 2시간의 대동맥 차단 시간동안 심정지액의 반복 투여로 안전하게 심근보호를 할 수 있게 되었다.

약제에 의한 심정지의 주 목적은 심박동을 안전하게 정지시키고, 에너지생산을 지속할 수 있는 환경을 조성하며 허혈상태의 유독한 효과를 저지함으로 세포의 기능을 유지할 수 있어야 한다. 따라서 심정지액을 사용하여 허혈상태하에서 좋은 심근보호 효과를 얻기 위해서는 첫째, 에너지요구를 경감시키고 허혈성 전기 기계적인 운동에 의한 에너지 고갈을 피하기 위하여 빠른 심정지를 가져와야 하며 (Wright *et al.*, 1978), 둘째, 4~8°C의 차거운 심정지액을 사용하여 심근 온도를 15~20°C로 낮추어 줌으로써 대사요구량을 경감시킬 수 있

을 통하거나 글리코겐으로 전환되어 신진대사된다.

산소의 이용도가 감소된 조건하에서는 치트크롬산화효소(cytochrome oxidase)의 절대적인 산소요구량이 결핍되기 때문에 산화인산화(oxidative phosphorylation)와 ATP 생산이 정상적인 속도로 진행하지 못하고 Acetyl CoA가 Krebs cycle에 의해 더 이상 산화되지 못하기 때문에 유리지방산은 심근세포에 축적되게 된다. 또한 허혈상태에 반응하기 위한 산화할만한 기질이 없는 상황에서는 글리코겐이 심근 산소소모량의 약 25% 이상을 담당하게 된다.

당의 분해가 피루빈산의 증가를 초래하는 시기에 저산소상태는 피루빈산이 acetyl CoA로 전환되는 속도를 감소시킨다. 따라서 피루빈산-유산평형이 무너져 증가된 유산은 세포외로 자유로이 확산되어 심관상정맥동에 출현하게 된다.

저자들의 실험에서도 심관상정맥동에서 채취한 심정지액내의 유산치가 대동맥 차단후부터 HOCPS군과 HCPS군 모두에서 서서히 증가하였으나 HOCPS군에서는 90분간의 대동맥차단 종료시에도 정상의 유산치를 보인데 반해 HCPS군에서는 대동맥차단 60분부터 유산치의 증가를 보였는데 이는 HOCPS군에서는 심정지액에 첨가된 산소를 이용하여 심근이 축적된 유산의 일부를 재이용할 수 있는 산화신진대사의 짧은 기간이 있었음을 입증하는 것이며, 이 기간동안에 호기적으로 충분한 양의 ATP가 생산되어 혐기성 당의 분해에 대한 자극을 감소시키고(Pasteur effect), 유산의 축적속도를 완화시켰다고 볼 수 있다.

허혈성 심근에서 발생하는 세포내 산증은 ATP의 가수분해 동안에 방출되는 플로톤이나 혐기성 당의 분해시에 만들어지는 유산의 축적으로 인한 것이라고 하였으며(Wilkie 1979), 이때 축적된 유산이나 수소이온에 의해 완전한 허혈상태에서 ATP생산의 주원천인 당의 분해가 억제된다. 이에 대해 Buckberg(1979)는 반복적인 심정지액의 투여는 대사산물을 세척해내어 심근의 산증을 개선시키고 혐기성 당의 분해가 진행되도록 하여 준다고 하였으나, 반면에 Rovetto들(1975)은 세포외의 완충작용과 함께 조직의 산증을 예방하면 빠른 속도의 혐기성 당의 분해가 촉진되지만 더 많은 양의 유산이 생산되어 반복적인 심정지액의 투여시 유산의 유출도 증가한다고 하였다. 따라서 낮은 완충능력을 갖고 있는 심정지액을 반복적으로 투여하여 대사산물의 세척을 피하고자 함은 조직의 산증을 예방하는데 큰 도움이 되지

못하며 저산소 심정지액을 이용하여 심장을 계속적으로 관류시켰을 때에도 세포내 산증과 유산의 축적이 발생한다고 하였다(Lai & Scheuer, 1975).

이러한 변화는 저자들의 실험에서도 관찰된 바이며 산소를 첨가하지 않은 저온 심정지액을 사용한 군에서는 심관상정맥동에서의 유산치와 심근에서의 유산의 생산량이 대동맥차단 60분부터 증가하고 pH도 조직산증의 소견을 보여 저온 심정지액으로 대사산물을 세척해내고 혐기성 대사에만 에너지 생산을 의존하는 경우 60분 이내의 짧은 허혈상태는 가능하지만 장시간의 대동맥 차단시 완벽한 심근보호 효과를 얻을 수 없음을 보였다. 이에 비해 산소화 심정지액을 이용한 군에서는 유산치와 pH 모두 정상범위를 벗어나지 않는 것으로 보아 심정지액에 기질로서 첨가한 산소가 충분히 이용되어 산화신진대사가 이루어졌다고 사료된다.

Buckberg(1979)와 Reeves들(1975)은 저온에서는 수분의 해리가 감소하기 때문에 저체온시 적절하고 생리적인 pH는 정상 체온시보다 약간 염기화한 것이라고 지적한 바 있으며, Reeves와 Malan(1976)은 histidine의 imidazole 그룹이 완충역할을 하기 때문에 체온의 감소와 함께 염기쪽으로 pH가 변경되며 이에 의해 H<sup>+</sup>과 OH<sup>-</sup> 사이의 평형이 보존된다고 하였다. 따라서 37°C에서 20°C까지 심장을 냉각시킨 경우에 세포의 pH는 0.1~0.15 pH units 정도 염기쪽으로 이동이 있기 때문에 20°C의 허혈성 심장에서는 pH 7.2를 정상으로 간주할 수 있으며(MacGregor *et al.*, 1982), 허혈 상태가 지속되는 동안 세포의 pH가 더 이상 감소하지 않으면 심정지액의 완충역할이 충분한 것이라고 하였다.

저자들의 실험에서 보면 HCPS군에서는 대동맥차단 60분부터 pH의 감소를 보였는데 이것은 심정지액의 완충능력이 부적절하여 pH가 진행적으로 감소하였다고 보다는 HOCPS군에 비해서 산소량이 적기 때문에 산소의 결핍으로 인한 혐기성 당의 분해가 유산의 축적을 조장하여 산증이 악화되고 무산소 상태가 지속되어 조직의 PCO<sub>2</sub>가 증가하는 것과 같은 복합적인 원인으로 pH가 감소된 것으로 사료된다. 이에 대해 Walters들(1979)은 이산화탄소는 세포막을 자유로이 투과하기 때문에 이산화탄소-중탄산염 완충계는 허혈상태하의 세포내와 세포외의 pH평형을 이루도록 작용하는데 세포내 산증이 있으면 이에 비례하여 세포외 산증이 동반되고 조직의 PCO<sub>2</sub>가 증가한다고 보고한 바 있으며, Wilson들(1980)도 심근 허혈상태에서 세포외 pH가 떨어진다고 보고하



여 저자들의 실험과 일치하는 소견을 보였다.

Hearse들(1982)의 개를 대상으로 한 실험보고에 의하면 심근온도가 37°C에서 5°C로 떨어졌을 때 물, 전해질용액, 또는 혈장에 대한 산소의 용해도는 1.8배로 증가한다. 더 나아가 용액의 산소분압을 95 mmHg에서 760 mmHg로 높이면 이용할 수 있는 용해된 산소는 8배로 증가되어 저온과 산소분압의 증가를 겸용하면 용해된 산소의 양은 0.3 ml O<sub>2</sub>/100 ml에서 4.3 ml O<sub>2</sub>/100 ml로 증가한다. 이러한 산소함유량의 중요성은 20°C에서 화학적으로 정지된 심장의 산소요구량이 0.3~0.5 ml O<sub>2</sub>/min/100 g tissue인 것과 비교하면 쉽게 납득할 수 있다.

Stanley들(1981)의 보고서에서 산소화 혈액과 산소화 심정지액의 산소함유량과 심근조직에서 이용될 수 있는 산소량을 비교한 것을 보면 산소화 혈액은 9.76±0.48 ml O<sub>2</sub>/100ml의 산소를 함유한데 비하여 산소화 심정지액은 4.03±0.07 ml O<sub>2</sub>/100ml로 산소함유량은 산소화 혈액이 훨씬 많았으나 심근온도가 10°C까지 떨어졌을 때 심근에서 이용되는 산소의 양은 산소화혈액은 3.61±0.01 ml O<sub>2</sub>/100 ml로 오히려 산소화 심정지액의 4.06±0.10 ml O<sub>2</sub>/100 ml보다 낮은 이용도를 보였다. 이에 대해 Kirk들(1981)도 체온의 저하와 더불어 산소-혈색소 해리곡선이 좌측으로 이동하여 산소와 혈색소의 친화력이 증가하여 혈색소에 결합된 산소가 조직에서 제대로 이용되지 못한다고 하였다.

또한 심정지액에 혈액을 추가하는 경우 점성이 증가하고 세포의 침전현상을 가져오며 미세순환에서 혈소판의 응집을 초래할 수 있으며(Follette *et al.*, 1978a; Buck-berg, 1979; Magovern *et al.*, 1982), 또한 적혈구가 칼륨을 섭취하여 세포의 칼륨이 감소하여 심박동의 조기회복을 초래하여 에너지요구를 증대시키고(Takamoto *et al.*, 1980) 내인적인 catecholamine의 출현으로 심근의 신진대사가 증가되는 것과 동시에 세포내로 칼슘의 유입을 촉진하여 오히려 심근보호의 효과를 경감시킨다고 하였다(Opie *et al.*, 1979).

저자들의 실험에서 보면 심정지액을 100% 산소로 산소화시켰을 때 산소함유량은 2.02±0.05 ml O<sub>2</sub>/100ml로 되어, 20°C에서 정지된 심근의 호기성 신진대사를 위한 산소요구량을 충족시킬 수 있었으며, 대동맥 차단시간 동안 반복적으로 산소화 심정지액을 투여하였을 때 산소소모량도 평균 1.63 ml O<sub>2</sub>/min로 80% 이상의 함유 산소가 심근에서 소모되는 것으로 보아 심정지액에 함유

된 산소는 거의 전량이 조직내로 확산되어 이용됨을 보였다.

그러나 산소화 혈액과 산소화 심정지액 사이에는 앞으로 많은 비교, 연구가 진행되어야 할 것으로 보며 혈액이외에도 perfluorocarbon, 글루타민산 및 알부민과 같은 혈액 대용물질로 혈액으로 인한 부작용을 감소시키고 산소운반능력은 증대시켜 보다 나은 심근보호 효과를 얻을 수 있는 방법이 모색되어야 할 것으로 본다.

Cunningham들(1979)은 심근이 잘 보존되었다는 기준을 사립체가 전 과정에서, 그리고 심근의 전층에서 균등히 잘 보존되어 있어야 한다고 주장하였으며, Arun들(1982)은 심근보호가 부적절한 경우에는 사립체의 수포화, 세포형질의 회박화, 글리코겐의 침착, 섬유간 공간의 확장, 근원섬유의 재배치등의 소견을 볼 수 있다고 하였다.

본 실험에서 산소화시키지 않은 저온 심정지액을 사용한 군에서는 근원섬유의 재배열과 섬유간 공간의 확장을 보였고/사립체의 팽대와 변형은 볼 수 있었으나 핵소체의 용해나 사립체의 파열과 같은 변화는 볼 수 없는 것으로 보아 현재 저자들이 임상에서 사용하고 있는 심정지액이 90분 정도의 대동맥 차단시 심근에 경미한 전자현미경 변화소견을 보이지만 반면에 산소화 심정지액을 사용한 군에서는 근세포 배열이나 세포질내 사립체, 글리코겐 과립과 근원 섬유등은 거의 정상 소견을 보여 심근 보존상이 양호하였다. 단지 부분적으로 사립체내에서 공포를 볼 수 있었는데 이것은 심정지액에 함유된 산소와 세포내의 산화효소와의 상호관계로 인한 것으로 생각된다.

## V. 맺 음 말

저자들은 본 교실에서 현재 사용하고 있는 심정지액을 100% 산소로 포화시켜 산소함유량을 증가시킨 후 사용한 실험에서 심근보호효과를 평가하고자 심관상 정맥동 유출액의 pH, PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, 산소함유량 및 유산치를 대동맥차단 직후, 30분, 60분 및 90분에 각각 측정하였고 이를 토대로 심근의 산소소모량, 유산생산량등을 계산하여 심근에 미치는 보호효과를 알아보았으며, 조직학적 변화를 전자현미경으로 비교, 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 산소화 심정지액의 pH와 PCO<sub>2</sub>는 비산소화 심정지액과 비슷하였으나, PO<sub>2</sub>는 650.7±18.5 mmHg로

비산소화 심정지액의 4배에 달했으며 산소함유량도  $2.02 \pm 0.05 \text{ ml O}_2/\text{min}$  로 유의한 차이를 보였다.

2. 심근에서의 산소소모량. 산소 추출율은 산소화 심정지액을 사용한 군에서는  $1.63 \text{ ml O}_2/100 \text{ ml}$  와  $67.32\%$  로 비산소화 심정지액군의  $0.11 \text{ ml O}_2/100 \text{ ml}$  와  $17.91\%$  보다 현저히 많았으며 허혈성 심근에서 호기성 신진대사를 진행시키기에 충분한 양을 보였다.

3. 심관상정맥동 유출액의 pH,  $\text{PO}_2$ ,  $\text{PCO}_2$ 는 양군 모두 대동맥 차단 초기부터 서서히 감소하여 비산소화 심정지액군에서는 대동맥차단 90분에 pH는  $6.51 \pm 0.12 \text{ mmHg}$ ,  $\text{PO}_2$ 는  $54.7 \pm 7.47 \text{ mmHg}$  로 현저히 감소하고  $\text{PCO}_2$ 는  $56 \pm 8.6 \text{ mmHg}$  로 상승하였으며 산소화 심정지액을 사용한 군에서는 비교적 정상 범위를 보였다.

4. 심관상정맥동의 유산치는 양 쪽군 모두에서 경미한 증가를 보였으나 정상 범위였으며, 비산소화 심정지액을 이용한 군에서는 대동맥차단 90분에 비정상적인 증가를 보였다. 칼륨의 이용에는 큰 차이가 없었다.

5. 전자현미경 소견은 산소화 심정지액을 주입한 군에서는 90분간의 대동맥 차단에도 양호한 심근구조의 보존상을 보였으나, 비산소화 심정지액군에서는 섬유간공간의 확장, 사립체의 변형과 수포화, 근원섬유의 재배열 소견을 산발적으로 관찰할 수 있었다.

이상과 같은 실험결과로서 90분 이상 장시간의 대동맥 차단을 요하는 경우에는 에너지 비축과 호기성 에너지 생산을 도와주기 위하여 산소화시킨 심정지액의 사용이 심근보호에 효과적일 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- Adappa, M.G., Jacobson, L.B., Hetzer, R., Hill, J.D., Kamm, B. & Kerth, W.J. (1978): Cold hyperkalemic cardiac arrest versus intermittent aortic cross-clamping and topical hypothermia for coronary bypass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 75, 171-178.
- Arun, K.S., Ross, F., Carl, T. & Karl, E.K. (1982): Electrolyte versus blood cardioplegia: Randomized clinical and myocardial ultrastructural study. *Ann. Thorac. Surg.* 33, 218-227.
- Barker, S.B. & Summerson, W.H. (1941): Preparation and colorimetric determination of lactic acid. *J. Biol. Chem.* 135, 535-539.
- Bigelow, W.G., Lindsay, W.K. & Greenwood, W.F. (1950a): Hypothermia: Its possible role in cardiac surgery: An investigation of factors governing survival in dogs at low body temperature. *Ann. Surg.* 132, 849-866.
- Bigelow, W.G., Lindsay, W.K. & Harrison, R.E. (1950b): Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperature. *Amer. J. Physiol.* 160, 125-137.
- Bixler, T.J., Gardner, T.J., Flasherty, J.T., Goldman, R.A. & Gott, V.L. (1978): Effects of procaine induced cardioplegia on myocardial ischemia, myocardial edema and post-arrest ventricular function. *J. thorac. Cardiovasc. Surg.* 75, 886-893.
- Bleese, N., Döring, V., Kalmar, P., Pokar, H., Polonius, M.J., Steiner, D. & Rodewald, G. (1978): Intraoperative myocardial protection by cardioplegia in hypothermia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 75, 405-413.
- Bretschneider, H.J. (1964): Über Lebenszeit und Wiederbelebungzeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* 30, 11-34. Cited from Bleese, N., Döring, V., Kalmar, P., Pokar, H., Polonius, M.J., Steiner, D. & Rodewald, G. (1978). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 75, 405-413.
- Bretschneider, H.J., Huebner, G., Keoll, D., Lohr, B., Nordbeck, H. & Spieckermann, P.G. (1975). Myocardial resistance and tolerance to ischemia: Physiological and biochemical basis. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* 16, 241-260.
- Buckberg, G.D., Brazler, J.R., Goldstein, S.M., McConnell, D.H. & Cooper, N. (1977): Studies of the effect of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73, 87-91.
- Buckberg, G.D. (1979): A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77, 803-815.
- Buckberg, G.D. (1983): Progress in myocardial protection during cardiac surgery. *Cardiovascular Clinics*, 12/3, 9-30.
- Craver, J.M., Sams, A.B. & Hatcher, C.R. (1978): Potassium induced cardioplegia: Additive protection against ischemic myocardial injury during coronary revascularization. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76, 24-27.
- Cunningham, J.N., Adams, P.X., Knopp, E.A., Baumann, F.G., Snively, S.L., Gross, R.I., Nathan, I.M. & Spencer, F.C. (1979): Preservation of ATP, ultrastructure, and ventricular function after aortic cross-clamping reperfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 72, 708-717.
- Fey, K., Follette, D., Livesay, J., Nelson, R., Bugyl, M., Deland, E. & Buckberg, G.D. (1977): Effects of membrane stabilization on the safety of hypothermic arrest after aortic cross-

- clamping. *Circulation (Suppl. II)* 56, 143-147.
- Follette, D.M., Fey, K.H., Mulder, D.G., Maloney, T.V. & Buckberg, G.D. (1977): *Prolonged safe aortic clamping by combining membrane stabilization, multidose cardioplegia and appropriate pH reperfusion. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 74, 682-694.
- Follette, D.M., Mulder, D.G., Maloney, T.V. & Buckberg, G.D. (1978a). *Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. Experimental and clinical study. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76, 604-619.
- Follette, D.M., Fey, K.H., Steed, D.L., Foglia, R.P. & Buckberg, G.D. (1978b): *Reducing reperfusion injury with hypocalcemic, hyperkalemic, alkalotic blood during reoxygenation. Surg. Forum.* 29, 284-286.
- Gay, W.A. Jr. & Ebert, P.A. (1973): *Functional, metabolic, and morphological effects of potassium induced cardioplegia. Surgery* 74, 284-288.
- Hearse, D.J., Stewart, D.A. & Braimbridge, M.V. (1975): *Hypothermic arrest and potassium arrest: Metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. Circ. Res.* 36, 481-489.
- Hearse, D.J., Stewart, D.A. & Braimbridge, M.V. (1976a): *Cellular protection during myocardial ischemia. The development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. Circulation* 54, 193-202.
- Hearse, D.J., Stewart, D.A. & Braimbridge, M.V. (1976b): *Myocardial protection during bypass and arrest: A possible hazard with lactate containing infusates. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 72, 880-884.
- Hearse, D.J., Braimbridge, M.V. & Jynge, P. (1982): *Protection of the Ischemic Myocardium: Cardioplegia*, p. 272-273, Raven Press, New York.
- Kirk, R.K., Jonathan, H.J., Richard, J.E., John, T. F., Vincent, L.G. & Timothy, T.G. (1981): *Superiority of perfluorocarbon cardioplegia over blood or crystalloid cardioplegia. Circulation (Suppl. II)* 64, 75-79.
- Kirsch, U., Rodewald, G. & Kalmar, P. (1972): *Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63, 121-130.
- Kirsch, M.M., Behrendt, D.M. & Jochim, K.E. (1979): *Effect of methylprednisolone in cardioplegic solution during coronary bypass grafting. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77, 896-899.
- Krasnow, N., Neill, W.a. & Messer, J.V. (1962): *Myocardial lactate and pyruvate metabolism. J. Clin. Invest.* 41, 2075-2085.
- Lai, F. & Scheuer, J. (1975): *Early changes in myocardial hypoxia. Relations between mechanical function, pH and intracellular compartmental metabolites J. Mol. Cell. Cardiol.* 7, 289-303. Cited from MacGregor, D.C., Gordon, A.T., Peter, D.B., Gregory, J.W., John, G.C. & David, J.S. (1982). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 83, 824-829.
- Lassers, B.W., Carlson, L.A. & Kaiser, L. (1972): *The nature and control of myocardial substrate metabolism in healthy man. In Effect of Acute Ischemia on Myocardial Infarction, Ed. Oliver, M.E., p. 200-232, Edinburgh, Churchill Livingstone.*
- Lewis, F.J. & Taufic, M. (1953): *Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia: Experimental accomplishments and the report of one successful case. Surgery* 33, 52-58.
- Lolley, D.M., Hewitt, R.L. & Drapanas, T. (1974): *Retroperfusion of the heart with glucose, insuline and potassium during anoxic arrest. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 67, 364-370.
- MacGregor, D.C., Gordon, A.T., Peter, D.B., Gregory, J.W., John, G.C. & David, J.S. (1982): *Effect of multidose cardioplegia and cardioplegic solution buffering on myocardial tissue acidosis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 83, 824-829.
- Magovern, G.J., Flaherty, J.T., Gott, V.L., Bulkley, B.H. & Gardner, T.J. (1982): *Failure of blood cardioplegia to protect myocardium at lower temperatures. Circulation (Suppl. I)* 66, 60-67.
- Melrose, D.G., Dreyer, B., Bentall, H.H. & Baker, J.B.E. (1955): *Elective cardiac arrest, Lancet* ii, 21-22.
- Opie, L.H., Thandroyen, F.T., Muler, C. & Bricknell, O.L. (1979): *J. Mol. Cell. Cardiol.* 11, 1073. Cited from Buttner, E.E., Karp, R.B., Reves, J.G., Oparil, S., Brummett, c., Mc-Daniel, H.G., Smith, L.R. & Kreusch, G. (1984). *A randomized comparison of crystalloid and blood-containing cardioplegic solution in 60 patients: Circulation* 69, 973-982.
- Reeves, R.B., Howell, B.J. & Rahn, H. (1975): *Hydrogen ion regulation, temperature, and evolution. Am. Rev. Resp. Dis.* 112, 165-172.
- Reeves, R.B. & Malan, A. (1976): *Model Studies of intracellular acid-base temperature responses in ectotherms. Resp. Physiol.* 28, 49-63.
- Roe, B.R., Hutschinson, J.C., Fishman, N.H., Mullyot, D.C. & Smith, D.L. (1979). *Myocardial protection with cold, ischemic, potassium-induced cardioplegia. J. Thorac. Car-*

- diovasc. Surg.* 73, 266-374.
- Rovetto, M.J., Lamberton, W.F. & Neeley, J.R. (1975): *Mechanisms of glycolytic inhibition in ischemic rat heart. Circ. Res.* 37, 742-751.
- Søndergaard, T., Berg, E., Staffeldt, I. & Szaepanski, K. (1975): *Cardioplegic cardiac arrest in aortic surgery. J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* 16, 288-290.
- Stanley, B.D., Vittorio, V. & Frederick, E.W. (1981): *In vitro comparison of oxygen availability from asanguinous and sanguinous cardioplegic media. Circulation (Suppl. II)* 64, 80-83.
- Takamoto, S., Levine, F.H., LaRaia, P.J., Adzick, N.S., Fallon, J.T., Austen, W.G. & Buckley, M.J. (1980): *Comparison of single-dose and multiple dose crystalloid and blood potassium cardioplegia during prolonged hypothermic aortic occlusion. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 79, 19-28.
- Tyers, G.F.O., Manley, N.J., Williams, E.H., Shaffer, C.W., Williams, D.R. & Kurusz, M. (1977): *Preliminary clinical experience with isotonic hypothermia potassium induced arrest. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 74, 674-681.
- Walters, F.J.M., Wilson, G.J., Stewart, D.J., Demenech, R.J. & MacGregor, D.C. (1979): *Intramyocardial pH as an index of myocardial metabolism during cardiac surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 78, 319-330.
- Wilson, G.J., Robertson, J.M., Walters, F.J.M., Stewart, D.J. & MacGregor, D.C. (1980): *Intramyocardial pH during elective arrest of the heart. Relative effects of hypothermia versus potassium cardioplegia on anaerobic metabolism. Ann. Thorac. Surg.* 30, 472-481.
- Wright, R.N., Levitsky, S. & Holland, C. (1978): *Beneficial effects of potassium cardioplegia during intermittent aortic cross-clamping and reperfusion. J. Surg. Res.* 24, 201-209.