

심마비용액의 삼투압을 유지하기위한 첨가 물질들의 차이가 심근보호에 미치는 영향

김 은 기* · 이 종 국* · 이 상 현*

—Abstract—

The Effect of Additives in the Cardioplegic Solution on the Recovery of Myocardium, Comparison among Albumin, Mannitol, and Glucose

Eun Gi Kim, M.D.*, Chong Kook Lee, M.D.*, Sang Hun Lee, B.S.*

High potassium cardioplegia is a widely accepted procedure to enhance myocardial protection from ischemic injuries associated with open heart surgery. Maintaining optimum osmolarity of the cardioplegic solution is one of the required conditions for an ideal cardioplegic solution. Albumin is an frequently added component for maintaining optimum osmolarity of clinically used cardioplegic solutions. But the source of albumin is human blood so that the supply is limited and the cost of manufacturing is relatively high. Recently there are moves to minimized the use of blood product for fear of blood-associated infections or immunological disorders.

In this experiment, we substituted mannitol or glucose for albumin added to the cardioplegic solution which has been used at the Wonju Medical College. To determine whether addition of mannitol or glucose instead of albumin in the cardioplegic solution can produce satisfactory myocardial protection during ischemia, three different groups of isolated rat heart perfused by modified Langendorff technique were studied.

Wonju Cardioplegic Solution was selected as a standard high potassium(18mEq/L of K^+) cardioplegic solution. Three kinds of cardioplegic solution were made by modifying the composition maintaining the same osmolarity($339 \pm 1mOsm/Kg$). Isolated rat heart were perfused initially with retrograde nonworking mode and then changed to working mode. After measuring the heart rate, systolic aortic pressure, aortic flow, coronary flow, ischemic arrest by aorta cross clamp and cardioplegia was made maintaining the temperature of water jacket at $10^\circ C$. The heart was rewarmed and reperfused after 60min of ischemic arrest with intermittent cardioplegia at the 30min interval. The time to return of heart beat and the time required to get

Regular heart beat were observed after reperfusion. The recovery rate of the functional variables-heart rate, systolic aortic pressure, aortic flow, coronary flow and cardiac output were calculated and compared among the three groups of different cardioplegia-albumin,

*연세대학교 원주의과대학 흉부외과학교실

*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei University Wonju Medical College
이 논문은 1990년도 연세대학교 학술연구비에 의하여 연구된 것임

mannitol, and glucose. The wet weight and dry weight was measured and the water content of the heart as figured out for comparison.

The time to return of heart beat was fastest in the albumin group. The functional recovery rates were best in the albumin group also. In the above conditions, albumin was the best additive to the cardioplegic solution compared to the mannitol or glucose.

I. 서 론

개심 수술시에 심근을 보호할 목적으로 심근 냉각법과 함께 Gay, Ebert의 등장액(Isotonic solution)을 원형으로 한 고농도 K⁺의 심근마비액이 많이 사용되고 있는데, Gott는 이상적인 심근마비액은 다음과 같은 조건을 갖추어야 한다고 하였다^{1,2)}. 즉 심근마비액을 관류하는 즉시 신속하게 심정지를 일으키고, 심정지 상태가 계속되어야 하고, 심근의 냉각 상태를 계속 유지하여 에너지 요구량을 낮추어 주어야 하고, 조직액의 산성화를 방지할 수 있는 적절한 완충작용이 있어야 하며, 심근 에너지 생산을 위한 대사물질이 제공되어야 하며, 허혈성 심근 손상 및 재관류시에 발생하는 손상으로 인한 부종을 최소화 하기 위하여 심마비액의 적절한 삼투압을 유지할 수 있는 첨가물질이 필요하다고 하였다. 이와 같은 복잡한 조건을 단일 용액으로 해결하려는 노력의 결과로 수많은 종류의 심근마비액과 첨가물질이 제안되고 있다³⁾.

이들 조건중 심근마비액의 적절한 삼투압에 관하여는 등장액과 같은 300mOsm/kg로부터, 370mOsm/kg 이상의 상당한 고장액(Hypertonic solution)까지 여러 주장이 있으나, 대체로 임상에서 사용되고 있는 심근마비액의 삼투압은 등장액 보다 약간 높게(320-350mOsm/kg)유지하는 경향이며, 비슷한 조성의 심근마비액에서 삼투압의 차이가 심근보호에 미치는 영향을 비교하여 최적 삼투압을 찾아내기 위한 연구가 보고 된바 있다⁴⁾.

심근마비액에 삼투압을 증가 시킬 목적으로 첨가되는 물질들 중 임상에서 실제로 자주 사용되는 것이 알부민, 만니톨, 포도당이다. 현재 원주의과대학에서 사용중인 심근마비액(이하 원주심근마비액)에는 적절한 삼투압을 유지할 목적으로 알부민이 첨가되어 있으며, 중부 판막대치술등 비교적 장시간이 걸리는 심장 수술 중에는 심마비액이 2000ml에서 4000ml 가량이 소요된다⁵⁾. 원주심마비액 1000ml당 20% 알부민 용액 500ml

을 첨가 하고 있으며, 심근마비액 4000ml을 소요할 경우 알부민 200ml을 사용하여야 한다. 알부민은 일종의 혈액제제로서 수혈을 위하여 공혈된 혈액을 재료로 하여 생산되고 있는데, 이와 같은 혈액제제의 사용은 공급원에 제한이 있어 고가일뿐만 아니라, 장기 보존이 어렵고, 감염이나 면역학적인 질병등이 발생할 수 있어서 그 사용을 될수록 최소한으로 제한 하려는 추세이다.

본 연구에서는 현재 임상에서 사용하고 있는 원주심근마비액의 조성중 알부민 대신 만니톨이나 포도당을 첨가하여 같은 삼투압(339±1mOsm/kg)을 갖는 심근마비액을 조제하고, 허혈성 심근 손상의 심기능 회복에 미치는 영향을 분리된 쥐심장을 이용한 Modified Langendorff Perfusion Model 을 사용하여 비교 하고자 하였다⁶⁾. 만일 알부민 대신 만니톨이나 포도당을 사용하여 현재 사용중인 원주 심근마비액에 비교할 만한 효과가 인정된다면 알부민의 사용을 현저보다 줄일 수 있을 것이다.

II. 실험 재료 및 방법

1. 실험동물 및 실험재료의 준비

실험동물은 체중 250gm에서 340gm 정도의 성숙한 흰쥐(Sprague-Dawley strain)를 암수 구별없이 사용하였다. 실험전 2시간정도 절식 시킨뒤 Nembutal sodium(25mg/Kg)을 복강내에 투여하여, 마취 시킨 뒤 헤파린(300unit/Kg)을 대퇴 정맥을 통하여 주사한 뒤 흉곽정중절개에 의하여 폐와 심장을 한덩어리로 재빨리 적출하여 4℃로 냉각된 Modified Krebs-Henseleit 용액내에 완전히 잠기게 하여 심근을 냉각시켰다. 냉각된 심장을 반쯤녹은 얼음수조 내에서 심낭, 흉선, 식도, 기관지등 주위조직과 조심스럽게 분리하여 상행대동맥을 노출한 후 대동맥 기시부위로 부터 약 5mm 원위부상방에 캐뉼라(Cannula)가 삽입될수 있도록 준비하였다. 양측 폐문부를 결찰한 후 심장으로부터 양측폐를 제거하였으며, 주폐동맥을 절개하여

관류액이 우심실내에 충전되는 것을 방지 하였다. 대동맥에는 14 게이지의 캐놀라를 삽입 고정하였으며, 좌심방에는 16게이지 캐놀라를 삽입 고정하였다.

2. 관류액

기본관류액은 혼합가스(95% 산소, 5% 탄산가스, Cobe Gas Blender)를 포화시킨 Modified Krebs-Henseleit solution(Sodium chloride 118mM/L, Potassium chloride 4.7mM/L, Calcium chloride 2.5mM/L, Magnesium sulfate 1.2mM/L, Potassium monophosphate 1.2mM/L, Na-EDTA 0.5mM/L, Sodium bicarbonate 25mM/L, Glucose 11.1 mM/L, Bubble oxygenated with mixed gas 95% O₂ and 5% CO₂, pH adjusted to 7.4)을 사용하였으며 준비된 관류액은 산소화기내에서 열교환 장치로 37°C를 유지하게 하였다. 산소화기 내로 2L/min 정도의 흐름으로 혼합가스를 공급하였으며, 혼합비율은 COBE Oxygen Blender(Lakewood, Colorado, S.A)를 사용하여 유지하였다. 실험 개시전과 실험중 관류액의 가스분석을 시행하여 일정한 조건(pH 7.4±0.5, PO₂ 390±50mmHg, PCO₂ 35±5mmHg)을 유지하였다.

3. 관류장치

관류장치는 Lanagendorff retrograde perfusion model을 모방하여 제작하였다. 관류장치는 산소화기(Oxygenater)에서 펌프를 거쳐서 Aortic reservoir와 Aortic cannula에 이르는 회로, Atrial reservoir와 Atrial cannula에 이르는 회로, 관류액과 Water jacket을 가운, 냉각 시키는 열교환 순환장치와 세부분으로 나누어 진다. 비작업성(Nonworking)상태의 Lanagendorff 역류 순환시에는 산소화된 관류액이 산소화기에서 펌프를 거쳐서 Aortic reservoir에서 넘쳐 흐르게(Overflow)하여 일정한 Perfusion pressure(100cm H₂O)가 유지되게 하였다. 작업성(Working)상태의 순환시에는 관류액이 산소화기에서 펌프를 거쳐 Atrial reservoir에서 넘쳐 흐르게하여 좌심방압이 일정하게(20cm H₂O) 유지되게 하였다. 이때 좌심방으로 유입된 관류액은 심실 이완기에 좌심실을 채우게 되고 좌심실 수축에 의하여 대동맥을 통하여 일부는 관상동맥으로 나머지는 대동맥 캐놀라로 배출된다.

대동맥 캐놀라는 대동맥 관(1/16" Silastic tube)

에 연결되어 일정한 높이(80cm)에서 넘치게 하여 대분당 넘치는 양을 측정할 수 있게 하였으며, 대동맥관 중간에 압력조절실(Aortic chamber)을 설치하여 압력파형이 중복절흔(Dicrotic notch)을 나타낼 수 있도록 조절하였다. 펌프에서 대동맥 캐놀라와 좌심방 캐놀라에 이르는 관 중간에 필터(20micro)를 설치하여 순환중 관내에서 생성될 수 있는 침전물을 여과 할 수 있도록 하였고, 열교환기내의 수조, Water jacket, Atrial reservoir내의 온도를 연속 감시하였으며, 대동맥관에서의 압력변화와 심박동수를 측정하였다(Fig. 1).

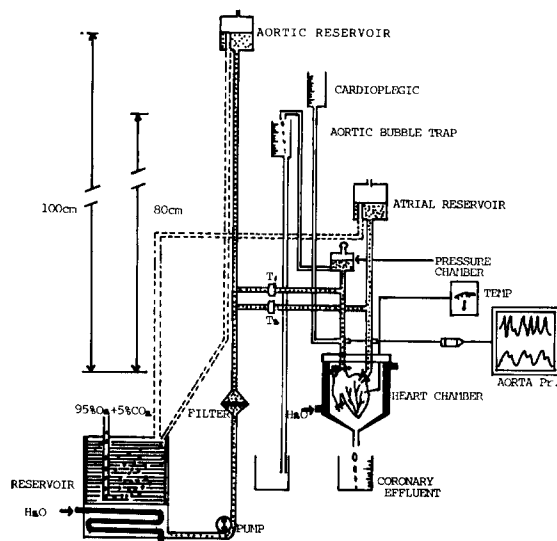


Fig. 1. Schematic diagram of modified Lanagendorff perfusion unit which can be changed from non-working retrograde perfusion to working heart perfusion for isolated rat heart.

*The temperature of water jacket was maintained on 37°C during perfusion and lowered to 10°C during ischemic arrest by the heat exchanger which is not showed in this figure.

4. 심근 마비액의 조성

심근 마비액은 원주의과대학에서 사용중인 심근마비액을 기본제대로 하였는데, 이미 100에 이상의 임상에서 사용한 결과를 보고한 바 있으며 현재까지 사용중이다⁵⁾. 원주심근마비액의 조성은 하트만(Hartman) 용액을 기본으로 하여 K⁺ 농도 18mEq/L,

Sodium bicarbonate 농도가 40mM/L로 하고, Albumin, Lidocain, Heparine을 추가하여 조제 한 것인데 조제후의 Osmolarity는 $339 \pm 1 \text{mOsm/Kg}$ 가 된다. 실험에서 사용된 심근마비액은 조성에 따라 알부민액과 만니톨액, 포도당액의 세가지를 조제하여 사용하였고 실험군을 심근마비액에 따라 3개의 군으로 나누었다. 알부민액은 원주심근마비액과 같은 조성의 것을 사용하였고, 만니톨액은 원주심근 마비액에서 알부민을 제외하고 만니톨을 첨가하였으며, 포도당액은 포도당을 첨가하여 Osmolarity가 339mOsm/Kg 가 되게 조제하였다.

5. 실험조작 및 관류방법

관류과정은 비작업성 순환과 작업성순환의 두가지 단계로 나눌 수 있다. 먼저 비작업성 순환에서는 캐놀라에 연결되어 Water jacket내에 장치된 심장을 100cm 높이의 관류압으로 역관류를 실시하여 심정지 상태로 부터 심박동을 회복시켰다. 역관류 개시 5분후에 20cm 높이압의 관류액을 좌심방내로 공급하는 작업성 순환을 10분간 유지후에 심박동수, 대동맥압, 대동맥 관류량, 관상동맥 관류량을 측정하여 허혈성 심정지전 심기능 측정치로 하였다. 작업성 순환개시 15분후에 4℃의 심근마비액을 70cm 높이의 관류압으로 2분간 주입하였으며, 이때 심장이 장치된 Water jacket로 냉각수를 순환하여 Chamber내의 온도를 10℃로 유지하였다. 허혈성 심정지개시 30분 후에는 심근마비액을 다시 2분간 주입하였다. 심정지 개시 60분후에 랭겐도르프 역관류를 재개하였으며, 이때 Water jacket 내로 온수를 순환하여 Chamber내의 심근을 재가온(Rewarming)하였다. 비작업성 순환 개시 15분후에 작업성 순환으로 전환하였으며, 이때 까지 심박동이 스스로 회복하지 못하는 경우에는 실험군에서 제외하였다.

작업성 순환개시 5분, 10분, 20분, 30분후에 각각 심박동수, 대동맥압, 대동맥 관류량, 관상 동맥 관류량을 측정하여 심기능의 회복을 관찰하였으며, 30분후에 측정된 것을 허혈성 심정지후의 심기능 측정치로 하였다. 측정종료후 심장에서 캐놀라를 제거하고 심장의 무게를 측정하였으며 이것을 건조전 무게(Wet weight)로 하였으며, 심장을 70℃ 온장고에서 48시간동안 건조 시킨후 무게(Dry weight)를 다시 측정 하는데 이것을 건조후 무게로 하였다.

각군에서 측정된 허혈성 심정지전의 측정치에 대한 허혈성 심정지후의 측정치의 백분율을 회복율로 정의 하였으며 심박동수, 대동맥압, 대동맥 관류량, 관상동맥 관류량의 각군의 회복율을 비교하였다. 대동맥 관류량에 관상동맥 관류량을 합산한 것을 심박출량으로 정의하였으며 각군의 회복율을 비교하였다. 심장의 건조전 중량과 건조후의 중량의 차이를 심장 수분량(Water weight)으로, 수분량을 건조전 중량으로 나눈것을 심장의 수분함량(Water content)으로 정의하여 각군의 수분함량의 차이를 비교하였다.

III. 실험 성적

1. 심박동의 소생

본 실험에서는 허혈성 심정지 60분 경과 후에 역관류를 재시행(Reperfusion)하였으며, 역관류개시 15분후에 작업성 순환으로 전환 하였는데, 이때 까지 심박동이 스스로 회복하는 것을 심박동의 소생으로 정의하였고, 첫 심박동이 관찰되는 시간을 기록하였다. 심박동이 소생된 후 그 심박동이 규칙적인 리듬(Regular rhythm)으로 계속 관찰되는 시간을 다시 기록하였다. 심박동이 역관류 개시 15분이내에 스스로 회복하지 못하는 경우에는 실험 군에서 제외 하였는데, 재관류후 알부민군에서 사용된 쥐심장 중 1예가 재관류후 심실 세동(Ventricular fibrillation)으로 심박동을 회복하지 못하였으며, 만니톨 군에서는 심실세동으로 1예, 다른 1예에서 재관류 후에도 심정지가 계속되어 실험군에서 제외 되었다. 포도당군에서는 실험에 사용된 전예에서 모두 심박동이 소생하였다. 첫 심박동이 관찰된 시간은 재관류개시후 알부민군에서는 평균 22 ± 13 초후에, 포도당 군에서는 평균 28 ± 5 초후에, 만니톨군에서는 평균 33 ± 11 초후에 심박동이 소생하였으며 알부민 군에서 가장 빨랐다($p < 0.05$). 규칙적인 심장 리듬이 회복된 시간은 알부민 군에서 76 ± 26 초후로 규칙적 심장 리듬의 회복이 가장 빨랐으며, 포도당 군에서 90 ± 24 초후, 만니톨 군에서 98 ± 28 초후에 관찰되었다($p < 0.05$, Table 3).

2. 심기능의 회복

허혈성 심정지 60분 경과후 시행한 비작업성 재관류 15분후에 작업성재관류로 전환 하였는데, 이때 심기능

의 회복의 변화 양상을 관찰하기 위하여 작업성 재관류 5분 경과후, 10분후, 20분후, 30분후에 심박동수, 대동맥압, 대동맥관류량, 관상동맥관류량, 심박출량의 회복율을 측정하여 비교하였으며, 각군의 30분 경과후의 회복율을 서로 비교하였다.

1) 심박동수의 회복

실험에 사용된 쥐 심장의 심박동수는 매분당 최대 325회, 최소 191회 였고, 평균 267±21회였으며, 허혈성 심정지전의 심박동수의 평균치는 각군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 심박동수의 회복율은 알

부민 군에서 102.6±9%로 가장 높았고, 포도당 군에서 81.6±4%로 가장 낮았다(P<0.01, Table 4).

2) 대동맥압의 회복

실험에 사용된 쥐 심장의 작업성 순환시의 수축기 대동맥압은 평균 85±9mmHg 였으며, 심정지전에 측정된 대동맥압의 평균치는 각군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 대동맥압의 회복율은 알부민 군에서 93.3±7%로 가장 높았고, 포도당 군에서 56.1±8%로 가장 낮았다(P<0.01, Table 5).

3) 대동맥 관류량의 회복

실험에 사용된 쥐심장의 작업성 순환시의 대동맥 관류량은 평균 22.2±6.8ml/min 였으며, 심정지 전에 측정된 대동맥 관류량의 각군의 평균치는 서로간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 대동맥 관류량의 회

Table 1. Composition of Wonju Cardioplegic Solution

Sodium bicarbonate	40mEq
Potassium chloride	14mEq
Lidocain(2% solution)	2.5ml
Albumin(20%) solution)	50ml
Heparin	1000units

are added to the 950ml of Hartman solution.*

*Hartman solution contains 130mEq/L of Sodium ion, 4mEq/L of Potassiumion, and 113 mEq/L of Chloride ion.

Table 3. Return of heart beat and regular rhythm after reperfusion

Group	Heart beat (sec)	Regular rhythm (sec)
Albumin	22±13	76±26
Mannitol	33±11	98±28
Glucose	28±5	90±24

Table 2. Contents and osmolarities of the cardioplegic solutions

Cardioplegic solution	Additives to the solution*	Volume added	Osmolarity (mOsm/kg)
Albumin	20% Albumin solution	50ml	339
Mannitol	15% Mannitol solution	10ml	339
Glucose	10% Glucose solution	15ml	339

*The additives are mixed with 950ml of Hartman solution and the other compositions in the Table 1. are made equal to the Wonju Cardioplegic Solution. The osmolarity of the solutions were measured repeatedly whenever a new solutions were prepared.

Table 4. Recovery of heart rate after reperfusion.

Group	Control* (beats/min)	Percent recovery**				Number of hearts
		5	10	20	30min***	
Albumin	259±32	100.6	101.3	100.3	102.6	32
Mannitol	273±12	96.5	96.5	96.9	96.8	35
Glucose	270±7	88.9	87.9	84.7	81.6	34

*Control values were measured when ten minutes of working heart perfusion was made before the preischemic arrest. Mean±Standard deviation.

**Percent recovery was expressed in percent of the control values.

***Time passed after change to working heart perfusion.

Table 5. Recovery of aortic pressure after reperfusion.

Group	Control* (mmHg)	Percent recovery**				Number of hearts
		Working heart perfusion time				
		5	10	20	30min***	
Albumin	84±9	91.0	93.2	94.1	92.9	32
Mannitol	86±9	83.2	83.4	81.9	80.2	35
Glucose	83±7	75.2	72.1	62.8	56.1	34

*Control values were measured when ten minutes of working heart perfusion was made before the preischemic arrest. Mean±standard deviation.

**Percent recovery was expressed in percent of the control values.

***Time passed after change to working heart perfusion.

복용은 알부민 군에서 $78.4 \pm 26.1\%$ 로 가장 높았고 포도당 군에서 $2.0 \pm 6.6\%$ 로 가장 낮았다($P < 0.01$, Table 6).

4) 관상동맥 관류량의 회복

실험에 사용된 쥐 심장의 작업성 순환시에 관상동맥 관류량은 평균 $19.9 \pm 4.6 \text{ ml/min}$ 로 심정지 전에 측정된 각군의 평균치는 서로간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 관상동맥 관류량의 회복율은 알부민 군에서 $91.5 \pm 16.6\%$ 로 가장 높았으며, 포도당 군에서 $36.$

$3 \pm 14.6\%$ 로 가장 낮았다($p < 0.01$, Table 7).

5) 심박출량의 회복

실험에 사용된 쥐 심장의 작업성 순환시의 심박출량은 평균 $42.1 \pm 9.9 \text{ ml/min}$ 였으며, 심정지 전에 측정된 각군의 심박출량의 평균치는 서로간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 심박출량의 회복율은 알부민 군에서 $84.4 \pm 17.4\%$ 로 가장 높았으며, 포도당 군에서 18.9 ± 8.4 로 가장 낮았다($p < 0.01$, Table 8).

Table 6. Recovery of aortic flow after reperfusion.

Group	Control* (ml/min)	Percent recovery**				Number of Hearts
		Working heart perfusion time				
		5	10	20	30min***	
Albumin	22.7±9	69.2	74.9	78.4	78.4	32
Mannitol	24.0±5	56.3	57.9	53.8	48.0	35
Glucose	20.0±5	26.0	18.0	4.5	2.0	34

*Control values were measured when ten minutes of working heart perfusion was made before the preischemic arrest. Mean±Standard deviation.

**Percent recovery was expressed in percent of the control values.

***Time passed after change to working heart perfusion.

Table 7. Recovery of coronary flow after reperfusion

Group	Control* (ml/min)	Percent recovery**				Number of Hearts
		Working heart perfusion time				
		5	10	20	30min***	
Albumin	20.1±6	87.6	90.0	90.5	91.5	32
Mannitol	20.0±3	75.5	75.7	68.5	66.0	35
Glucose	19.8±4	58.1	55.1	43.9	35.4	34

*Control values were measured when ten minutes of working heart perfusion was made before the preischemic arrest. Mean±Standard deviation.

**Percent recovery was expressed in percent of the control values.

***Time passed after change to working heart perfusion

Table 8. Recovery of cardiac output after reperfusion

Group	Control* (ml/min)	Percent recovery**				Number of Hearts
		Working heart perfusion time				
		5	10	20	30min***	
Albumin	42.8±13	78.8	82.9	84.9	84.4	32
Mannitol	44.4±7	65.9	66.1	60.8	56.6	35
Glucose	39.7±8	42.6	36.4	24.6	18.9	34

*Control values were measured when ten minutes of working heart perfusion was made before the per-
ischemic arrest. Mean±Standard deviation.

**Percent recovery was expressed in percent of the control values.

***Time passed after change to working heart perfusion.

Table 9. Water content of the heart after reperfusion

Group	Wet weight (mg)	Dry weight (mg)	Water weight (mg)	Water content
Albumin	109±12	15±3	93±10	85.9±2
Mannitol	111±10	14±2	96±9	86.5±2
Glucose	105±8	17±4	88±8	83.3±3

3. 심장의 수분 함량

허혈성 심정지와 재관류후에 나타나는 심근부종의 각군간의 차이를 비교하기 위하여 심장의 건조전 무게, 건조후 무게, 수분량, 수분함량을 비교하였다.

30분간의 작업성 순환 후에 측정된 건조전 무게의 평균치는 108±10mg이었으며, 건조후 무게의 평균치는 16±3mg, 수분량의 평균치는 93±10mg이었다. 수분량의 평균치는 93±10mg 이었으며, 수분함량 평균치는 85.3±3.1이었다. 수분함량 지수는 만니톨 군이 85.9±2로 가장 높았으며, 포도당 군이 83.3±3으로 가장 낮았다(p<0.01). 알부민 군에서는 86.5±2 였는데 만니톨군 보다는 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 포도당군에 비해서는 높았다(p<0.01, Table 9).

IV. 고 찰

심근마비액의 삼투압은 등장액과 같은 300mOsm/kg로 부터, 370mOsm/kg 이상의 상당한 고장액(Hypertonic solution)까지 여러 가지가 사용되고 있으나, 대체로 임상에서 사용되고 있는 심마비액의 삼투압은 등장액 보다 약간 높게(320-370 mOsm/kg) 유지하는 경향이며, Bretschneider solution이 306 mOsm/kg(measured 280mOsm/kg), St. Thomas

Hospital Solution 이 324mOsm/kg, 이고 Engelman 등이 350mOsm/kg, Buckburg등이 360mOsm/kg의 심근 마비액을 사용한 것으로 보고 하였다⁷⁾. 400 mOsm/kg 이상의 삼투압은 심근세포의 탈수를 일으켜서 허혈성 손상 이상의 심각한 손상을 초래 할 수 있다고 하며, 고농도의 K⁺ 용액을 사용하여 선택적인 심근마비 방법을 처음 제안하였던 Melrose가 실패한 이유 중의 하나가 Melrose Solution이 너무 고장액(500 mOsm/L)이었던데 있다고 Gay 와 Ebert가 지적 한바 있다^{1,8,9)}. 원주심마비액의 삼투압은 반복 측정 시에 338에서 340mOsm/kg(평균 339mOsm/kg)로 측정 되었는데, 이와 같은 변이는 조제시에 임상에서 사용할 때와 같이 일회용 주사기등으로 혼합과정을 처리하여 발생한 것으로 추정 되었다. 만니톨이나 포도당을 첨가 할때도 같은 방법으로 처리하였는데, 조제 후에 측정된 삼투압은 평균 339±1mOsm/kg였다.

심마비액에 삼투압을 증가 시킬 목적으로 첨가되는 물질들로는 Mannitol, sorbitol, plasma, albumin, glucose, dextran, hydroxyethyl starch 등이 있는데, 이중 임상에서 실제로 자주 사용되는 것이 알부민, 만니톨, 포도당이다. 이들 물질들은 다른 목적으로 임상에서 자주, 때로는 다량으로 사용 되는 물질들인데, 이들은 삼투압을 유지하는 작용 이외에도 다른 기능들이 있을 뿐만이 아니라, 체내에서 흡수 배설되는 과정이나, 경로, 세포막에서의 통과여부, 세포내에서의 이

용, 대사과정 등에 많은 차이점이 있다. 따라서 이들 물질들이 심마비액에 첨가되었을 때 같은 정도의 삼투압을 유지 한다고 하더라도 산소 결핍 상태의 심근이나, 재관류시의 심근보호 효과에서 서로 상당한 차이를 보일 것이다.

만니톨은 임상에서 이뇨제로 오랫동안 사용해 왔으며, 뇌부종등 각조직의 부종이 있을 경우 조직간액(Interstitial fluid)이나 세포외액의 삼투압을 높게 유지하여 조직으로 부터 수분 제거나, 조직의 부종을 완화 할 목적으로 사용되는 물질이다. 만니톨의 이와같은 고삼투압제로서의 작용외에 최근에는 세포 독성수산화기 제거물질(Scavenger of cytotoxic hydroxyl radical)로서 작용하는 것이 보고되고 있다¹⁰⁾. 이와 같은 수산화기(Free hydroxide radical)들은 허혈 상태에 빠졌던 심근의 재관류시의 세포 손상 기전(Cytotoxic mechanism of reperfusion injury)에서 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 재관류 손상시에 발생하는 유독성 산소대사물질 중 활성화 자유 산소기(Oxygen free radical)나 과산화 수소(Hydrogen peroxide)는 인체내에 존재하는 초산화물 불균화 효소(SOD : Superoxide dismutase)등으로 일부 제거될 수 있으나, 수산화기는 자연적으로 존재하는 제거 물질이 없는 것으로 알려져 있어 만니톨의 임상적 중요성이 그만큼 강조 될 수 있을 것이다^{10,11)}.

그외에 만니톨이 심근 마비액에 첨가되거나, 재관류 관류액에 첨가되면 관상동맥의 혈류량과 관상동맥 부행혈관의 혈류를 증가 시키고, 아마도 그 결과로 볼수 있는 심실의 기능효율(Ventricular performance)을 향상시키고, 심전도 상의 ST-T 절의 상승을 감소 시킨다는 보고가 있다^{12,13,14)}.

심정지하의 심근에서 에너지 재 생산을 위한(Energy metabolic substrate)을 심근마비액 내의 첨가제로 공급하는 것이 실제로 필요한지에 대하여 여러가지 의견이 있다. Buckberg등은 대동맥 차단하에서 심근에 산소가 공급 될때나 공급이 안될 때 관계없이 에너지 재 생산을 계속 할수 있도록 심마비액내에 대사 과정에 필요한 기질을 첨가해야 한다고 주장하고 있다. Buckberg등이 제안하고 있는 가온된 심마비액에 의한 심정지의 유도과 재관류전 가온된 심마비액의 주입등을 사용한 방법에서는 에너지 대사의 기질제공이 필수적일 것이다¹⁵⁾. 그러나 현재까지는 대동맥 차단과 함께 바로 4℃로 냉각된 심마비액을 주입하는 방법이

더 일반적이고, 일단 심정지가 유도되면 Shumway 등의 방법에 의하여 심근의 온도를 낮게(10℃-15℃) 유지하기 때문에 심근의 에너지 요구량이 최소로 감소되고, 이런 조건에서는 기질이 대사과정을 거쳐 고에너지 인산염(High energy phosphate, ATP, CP)재 생산에 이용되기 어려울 것이다¹⁶⁾. 대사 기질로 임상에서 사용하기 비교적 간단한 것이 포도당인데, 포도당은 잘알려진 바와 같이 산소가 충분히 공급된 상태에서는 풍부한 에너지원이 될수 있으나, 혐기 상태하에서는 해당과정(Glycolysis)에 의하여 심근내에 젖산의 축적을 일으켜서 대사성 산증을 유발하고 심근의 손상을 초래할 가능성이 있다¹⁷⁾. 그러나 대부분의 술자들은 20분에서 30분 간격으로 심마비액을 간헐적으로 관상동맥에 주입하기 때문에 누적된 대사성 산물질에 대부분 제거 될 것이다. Hearse 등은 포도당과 만니톨이 심각한 손상을 초래 할수 있으며 용량에 따라 손상이 가중되거나 완화될 수있다고 하였다. 만니톨의 경우보다 포도당에서 더욱 심각한 손상을 초래하는 주 고삼투압(463mOsm/L)으로 인한 과도한 세포의 탈수와 혐기성 대사로 인한 산물질의 축적이라고 하였다¹⁸⁾. 이때 만니톨이나 포도당과 함께 인슐린을 사용하면 손상이 완화 되는 것을 관찰 하였다고 하는데 분 실험에서는 시도하지 않았다. 그 외에도 심부전 상태의 환자에서 포도당과 인슐린을 K⁺과 함께 투여하는 소위 GIK 용액(Glucose-Insulin-Potassium solution)의 심근기능의 항진효과에 대하여는 여러가지 고 무적인 보고가 있으나, 심마비액의 첨가제로서의 효능은 앞으로 더 연구 되어야 할 것이다^{19,20,21)}.

본 실험의 결과에서 만니톨 군의 경우 심박동 수의 회복과 대동맥압의 회복에서 알부민 군의 회복보다 다소 낮은 회복율로 관찰 되었으나 포도당 군에 비교해서는 현저히 양호한 회복을 보였다. 포도당 군의 경우 모든 기능적 회복 측정치에서 불량한 회복을 보였으며 만니톨 군에 비교하여도 심박동 수 회복율 이외에서는 현저히 낮은 회복상태가 관찰 되었다. 특히 좌심실의 기능적 회복을 나타내는 대동맥 관류량과 심박출량의 회복에서는 현저히 불량한 성적을 보였다. 만니톨군의 경우 관상 동맥 관류량의 회복율이 다른 보고들에 비교하여 낮은 편이었으며, 심근 부종의 한 지표라고 할수 있는 심장 수분함량에서 다른 군 보다 높았는데 이것은 기대와는 정반대의 결과라 하겠다. 이상의 결과로 보아 현재로서는 심마비액의 첨가제로 만니톨이나

포도당을 사용할 수는 없겠으나, 만니톨에 대하여는 현재까지 알려진 실험적인 보고들을 고려할때, 그 적절한 용량(농도)과 인슐린등을 병행 첨가 하는 방법들에 대하여 좀더 연구할 여지가 있을 것이다.

V. 결 론

원주 심마비액을 기본 제재로 하고 삼투압 유지를 위한 첨가제로서 알부민, 만니톨, 포도당을 각각 사용하여 용액의 삼투압을 같은 유지한 세가지 다른 종류의 심마비액을 조제하였다. 분리된 쥐심장 관류 모델을 이용하여 역관류, 작업성관류, 대동맥 차단에 의한 허혈성 심정지와 심근 냉각, 심마비액의 주입, 재관류, 작업성 관류의 순으로 실험을 진행하였으며, 심박동수, 대동맥압, 대동맥 관류량과, 관상동맥 관류량등 기능적 변수와 재관류시의 심근의 소생상태, 사용된 쥐심장의 수분 함량 등을 측정하였다. 이와 같은 과정을 세가지 심마비액을 사용하여 반복한 후 심정지전과 재관류후에 측정한 기능적 회복율을 비교하여 다음 결과를 얻었다.

1. 재관류시 심박동의 소생은 알부민 군에서 가장 빨랐으며, 만니톨 군에서 가장 늦었고, 규칙적 심박동이 회복되는데 걸린 시간은 만니톨 군에서 가장 늦었으며 알부민 군에서 가장 빨랐다(P<0.05).

2. 심박동수, 대동맥압, 대동맥 관류량, 관상동맥 관류량, 심 박출량의 회복율등 소위 심장의 기능적 변수들의 회복율은 알부민 군에서 가장 높게, 포도당 군에서 가장 낮게 관찰 되었다(P<0.01).

3. 심근의 수분 함량은 만니톨 군에서 가장 높게, 포도당 군에서 가장 낮게 관찰 되었다(P<0.01).

이상의 결과로 알부민을 첨가한 심마비액이 만니톨이나 포도당을 이용한 심마비액 보다 허혈성 심정지로부터의 회복에 더 적합하다는 결론을 얻었다.

REFERENCES

1. Gay WA, Ebert PA : *Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. Surgery* 74 : 284 - 290, 1973
2. Gott V : *Protection of the myocardium during cardiac surgery. J Jap Asso Thorac Surg* 28(4) : 510 - 523, 1980

3. McGoon DC : *The ongoing quest for ideal myocardial protection. A catalog of the recent English literature. J Thorac Cardiovasc Surg* 89 : 639 - 653, 1985
4. 강면식, 유경중, 조범구 : 심마비용액의 삼투압이 심근보호에 미치는 영향, 연세의대 심마비용액과 성토마스병원 심마비용액의 비교연구, 대한흉부외과학회지 22(6) : 927 - 935, 1989
5. 이종국, 백효채, 윤치순 등 : 개심술 126예의 임상적 고찰. 대한흉부외과학회지 22(6) : 951 - 961, 1989
6. 이종국, 최형호 : 흰쥐 심장을 이용한 Modified isolated working heart perfusion technique. 대한흉부외과학회지 13(4) : 338 - 345, 1980
7. Rousou JH, Engelman RM, Lemeshow SL : *Crystalloid cardioplegia-Experience with crystalloid potassium cardioplegic solution, A textbook of clinical cardioplegia. ed. by Engelman RM, Levitsky S. Futura Publishing Co. Mount Kisco, New York, 157 - 175, 1982*
8. Buckberg GD : *A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. J Thoracic Cardiovasc Surg* 77 : 803 - 815, 1979
9. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker JB : *Elective cardiac arrest. Lancet* 2 : 21, 1985
10. Wechsler AS, Abd-Elfattah AS, Murphy CE, Salter D, Brunsting LA, Goldstein JP : *Myocardial protection. J Cardiac Surg* 1(3) : 271 - 306, 1986
11. Magovern GJ, Bolling SF, Casale AS, Bulkley BH, Gardner TJ : *The mechanism of mannitol in reducing ischemic injury: hyperosmolarity or hydroxyl scavenger? Circulation* 70(suppl I), 1 - 91, 1984
12. Lucas SK, Gardner TJ, Flaherty JT, Bulkely BH, Elmer EB, Gott V : *Beneficial effects of mannitol administration during reperfusion after ischemic arrest. Circulation* 62(suppl I), 1 - 34, 1980
13. Willerson JT, Powel WJ, Jr., Guiney TE, Stark JJ, Sanders CA, Leaf A : *Improvement in myocardial function and coronary blood flow in ischemic myocardium after mannitol. J Clin Invest* 51 : 2989 - 2998, 1972
14. Willerson JT, Curry GC, Atkins JM, Parkey R, Horwitz LD : *Influence of hypertonic mannitol on ventricular performance and coronary blood flow.*

- Circulation* 51 : 1095 – 1100, 1975
15. Rosenkranz ER, Okamoto F, Buckberg GD, Vinten-Johansen J, Allen BS, Leaf J, Bugyi H, Young H, Barnard RJ : *Studies of controlled reperfusion after ischemia, II. Biochemical studies: Failure of tissue adenosine triphosphate levels to predict recovery of contractile function after controlled reperfusion. J Thorac Cardiovasc Surg* 92(3, suppl) : 488 – 501, 1986
 16. Shumway NE, Lower RR, Stoffer RC : *Selective hypothermia on the heart in anoxic cardiac arrest. Surg Gyn Obst* 109 : 750 – 754, 1959
 17. Guilbeau EJ, Moore LK, Viole AJ, Mathis TR, Switzer AJ, Brandon TA, Martin M, Fisk RL : *Effect of intermittent infusions of glucose-containing crystalloid cardioplegic solution on myocardial tissue lactic acid and recovery of contractility. J Thorac Cardiovasc Surg* 87 : 920 – 929, 1984
 18. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV : *Myocardial protection during ischemic cardiac arrest, possible deleterious effects of glucose and mannitol in coronary infusates. J Thorac Cardiovasc Surg* 76 : 16 – 23, 1978
 19. Coleman GM, Sinisa G, Taegtmeier H, Sweeney M, Frazier OH : *Efficacy of metabolic support with Glucose-Insulin-Potassium for left ventricular pump failure after aortocoronary bypass surgery. Circulation* 80(suppl I) : 1 – 91, 1989
 20. Bormann BV, Scheld HH, Podzuweit T, Boldt J, Kling D, Hempelmann G : *Enhancement of myocardial energy potentials in amn by glucose-insulin treatment before and after ischemic heart arrest. J Cardiovasc Surg* 26 : 182 – 186, 1985
 21. Dennis RC, Harlow C, Egdahl RH, Hechtman HB : *Enhancement of myocardial function with glucose, insulin and potassium. Surg Gyn Obst* 151 : 185 – 190, 1980