

돼지의 급성 심인성 쇼크 모델에서 DKUH-75 좌심실보조기의 유용성에 관한 연구

박 성 식*

The Feasibility of the DKUH-75 Left Ventricular Assist Device for Acute Cardiogenic Shock in Pigs

Seongsik Park, M.D.*

Background: The recent trend of an increasing number of patients with acute cardiogenic shock or chronic congestive heart failure following myocardial infarction, as well as the considerable number who can not be weaned from cardiopulmonary bypass after open heart surgery, call for immediate efforts to develop affordable ventricular assist devices that are suitable for the Korean physique. Recently, a pneumatic pulsatile ventricular assist device (VAD), named DKUH-75, has been developed by the Department of Biomedical Engineering, in collaboration with the Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery of Dankook University College of Medicine. The feasibility of the DKUH-75 VAD was evaluated on the bases of common hemodynamic variables and echocardiographic measurements in pigs, which are subjected to an acute cardiogenic shock state following myocardial infarction, using a novel coronary artery ligation method employing the ischemic preconditioning concept.

Material and Method: Acute cardiogenic shock was induced in 10 Yorkshire Landrace Duroc strain pigs by ligating the left anterior descending coronary artery via an ischemic preconditioning process. The hemodynamic variables were monitored, with epicardial echocardiographic measurements performed before and one hour after the ligation. The DKUH-75 VAD was implanted into 5 pigs one hour after the onset of the shock. The hemodynamic variables and echocardiographic measurements were taken one hour after installation of the VAD. **Result:** The systolic, diastolic and mean systemic arterial pressures were significantly decreased in all the experimental animals one hour after the ligation. The systolic, diastolic and mean pulmonary arterial pressures were increased (Eds note: this completely contradicts the preceding statement? However, if you mean the non-experimental animals this should be stated?). The left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) was increased, but the cardiac index decreased. An increase in the left ventricular end systolic dimension and decreases in the fractional shortening and ejection fraction were observed all animals one hour after the coronary artery ligation. In all 5 of the VAD implanted pigs, the systolic and mean systemic arterial pressures were increased, and the pulmonary arterial pressures decreased one hour after the implantation; the LVEDP decreased, but the cardiac index was significantly increased. In the echocardiographic measurements, the left ventricular end systolic dimension decreased after the implantation of the VAD, but the fractional shortening and ejection fraction significantly increased. **Conclusion:** Significant improvements in the hemodynamic variables and echocardiographic measurements were observed in the 5 VAD implanted animals one hour after installation, which had been subjected to an acute cardiogenic shock state by ligation of the coronary artery, indicating that the DKUH-75 VAD could help in the recovery of the myocardial function. This

*단국대학교 의과대학 흉부외과학교실

Departments of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Dankook University

† 이 연구는 2000년도 단국대학교 신진연구비의 지원으로 연구되었음.

‡ 본 논문은 대한흉부외과학회 제37차 추계학술대회에서 발표되었음.

논문접수일 : 2006년 10월 11일, 심사통과일 : 2006년 11월 24일

책임저자 : 박성식 (330-714) 충청남도 천안시 안서동 산 16-5, 단국대학교병원 흉부외과

(Tel) 041-550-3983, (Fax) 041-550-3984, E-mail: cardiacs@dku.edu

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

suggests that the DKUH-75 VAD is feasible in the short term in relation to an acute cardiogenic shock state due to myocardial infarction.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2007;40:168-179)

Key words: 1. Cardiogenic shock
2. Heart-assist device
3. Hemodynamics

서 론

최근 심질환의 양상이 서구화되면서 관상동맥질환이 빠르게 증가하고, 이에 따라 다양한 정도의 심근경색으로 인해 통상의 약물요법에도 불구하고 심장기능이 회복되지 못하는 급성 심인성 쇼크 및 만성 울혈성 심부전의 빈도가 증가하고 있으며, 개심술 후 여러 가지 원인으로 인공심폐기로부터의 이탈이 불가능한 개심술 후 심인성 쇼크(post-cardiotomy cardiogenic shock)의 발생 빈도도 상당수에 이르고 있다. 따라서 이에 대처하여 단기간 또는 심장이식까지 가교(bridge to transplant)역할을 위하여 심장의 기능을 보조할 수 있는 심실보조기의 개발 및 임상 적용이 매우 중요하다[1-3]. 이에 단국대학교 의과대학 의공학 교실과 홍부외과학교실에서도 DKUH-75 VAD라고 명명한 공압식 박동형 심실보조기를 개발하여 비록 심부전 모델이 아닌 정상심장을 가진 양에서의 실험이기는 하였으나, 이미 이십여 차례 양을 이용한 대동물 실험을 마친 바 있으며 이를 통해 기기의 작동 내구성 및 용혈-혈전현상에 있어서의 우수성을 보고한 바 있다[4]. 따라서 본 연구에서는 실제 임상상황과 유사한 급성 심인성 쇼크를 유발한 실험동물에서 DKUH-75 VAD가 효과적으로 실험동물의 혈액학 수치를 호전시켜 말초관류를 유지시킴으로써 심근 기능 회복에 기여할 수 있는지를 알아보하고자 하였다.

심실보조기는 그 작동의 신뢰성이 무엇보다 중요하므로 실제 임상 상황에서의 급성 심인성 쇼크 및 만성 울혈성 심부전 상태에서 얼마나 효과적으로, 오랫동안 심장의 기능을 보조할 수 있는가가 연구 개발의 목표가 된다. 이를 위해서는 우선 대동물을 대상으로 반복 가능하고 신뢰성 있는 급성 심인성 쇼크 및 만성 울혈성 심부전 모델을 확립하는 것이 절대적으로 필요하며 이에 심실보조기를 장착하여 실제로 혈액학적 지표들을 개선할 수 있는지, 작동의 신뢰성 및 내구성은 충분한지, 심실보조기

장착에 따른 용혈, 혈전 현상 및 출혈, 감염 등 부작용은 허용할 만한 수준인지 등이 검증되어야 한다. 또한 만성 울혈성 심부전에 대한 심장이식수술의 빈도가 선진국에 비해 상대적으로 낮으며 심장이식까지의 가교 역할로서의 심실보조기 사용이 매우 드문 우리나라 실정상, 심실보조기의 사용은 주로 개심술 후 심인성 쇼크이나 광범위한 급성 심근경색에 뒤이은 급성 심인성 쇼크에 한정된다고 보이기 때문에 개발된 DKUH-75 VAD의 임상적용을 위해서는 기존의 만성 심부전 모델보다는 급성 심인성 쇼크를 유발하여 이에 DKUH-75 VAD를 적용하는 실험이 필요하다고 생각된다.

본 연구에서는 대동물 중 인간과 관상동맥 구조가 유사한 돼지[5]를 대상으로 허혈성 전처리(ischemic preconditioning)의 개념을 이용하여 관상동맥 결찰술을 통한 급성 심인성 쇼크 상태를 유발하고, 이에 DKUH-75 VAD를 장착하는 실험을 통해 급성 심인성 쇼크 상태에서 DKUH-75 VAD의 혈액학적 영향 및 작동의 신뢰성을 검증하여 그 유용성을 증명하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 심실보조기

DKUH-75 VAD는 공압식 박동형 심실보조기로 압축공기를 이용하여 구동하는 방식으로 만들어졌으며, 혈액펌프 내에 있는 격막(diaphragm)을 압축 공기로 밀어줌으로써 혈액을 박출하게 된다. 혈액펌프는 혈액주머니(blood housing), 격막(diaphragm), 등반이판(back plate)으로 이루어진다. 압축공기가 등반이판과 격막 사이로 들어가 격막을 밀게 되고 이때 혈액주머니는 혈액을 대동맥으로 공급하게 되며 이후 구동장치의 음압으로 혈액주머니는 좌심실로부터 혈액을 유입하게 된다(Fig. 1).



Fig. 1. The DKUH-75 VAD. VAD=Ventricle assist device.

2) 연구방법

실험동물로는 암, 수 구별 없이 모두 10마리의 Yorkshire + Landrace + Duroc (YLD) 종 생후 1년 미만의 돼지(몸무게 54.3 ± 6.4 kg)를 사용하였다. 실험은 모든 돼지에서 관상동맥 결찰을 통한 급성 심인성 쇼크를 만들어 결찰 전, 결찰 후 1시간에 각종 혈액학적 변수의 변화 및 심초음파도상 심기능 수치 변화를 측정하여 급성 심인성 쇼크 상태의 신뢰성 있는 반복생성을 확립하고자 하였으며, 이들 중 5마리의 돼지에서는 관상동맥 결찰 후 DKUH-75 VAD를 장착한 뒤 1시간 후에 각종 혈액학적 변수의 변화 및 심초음파도상 심기능 수치 변화를 관찰하였다.

(1) 관상동맥 결찰을 통한 돼지에서의 급성 심인성 쇼크 유발: 기관 내 삽관을 통한 전신마취 후 좌측 개흉술(left posterolateral thoracotomy)을 통해 모두 10마리의 실험동물에서 허혈성 전처치(ischemic preconditioning)의 개념을 이용하여 관상동맥 좌전하행지(left anterior descending artery: LAD)의 심첨부에서 1/4되는 지점에서부터 결찰, 결찰 5분 후 재관류, 재관류 10분 후 완전결찰의 방법을 통해 심정지 없이 안정적인 심근허혈을 유발하였고 이를 가능한 근위부까지 확장시켜 최대한 넓은 부위의 심근경색을 안정적으로 유발시키고자 하였다. 이때 심정지 없이 최대한 유발된 심근경색에 의한 급성 심인성 쇼크 상태의 최종목표(end-point)는 수축기 체동맥압 80 mmHg 이하, 좌

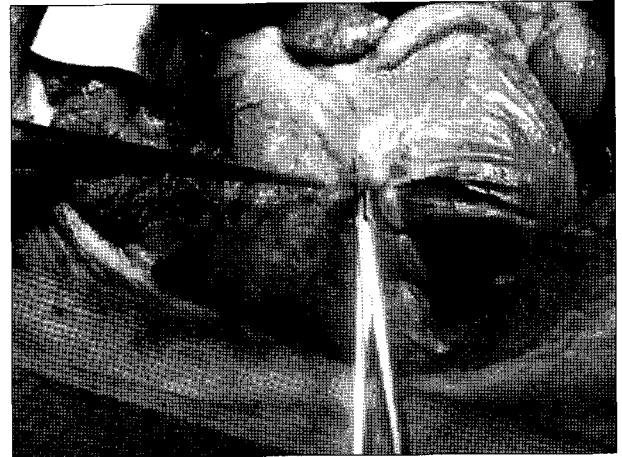


Fig. 2. After coronary artery ligation (left anterior descending) using the concept of ischemic preconditioning.

심실이완기 말기압(left ventricular end diastolic pressure: LVEDP) 20 mmHg 이상, 심초음파도상 좌심실구혈률(left ventricular ejection fraction, EF) 30% 이하의 세 가지 기준 중 두 가지 이상을 만족하는 경우로 정하였다. 이를 만족시키는 실험동물 중 심실보조기를 장착하지 않은 5마리의 실험동물은 즉시 수술을 종료하고 상처를 봉합한 뒤 마취 상태를 유지시킨 채 수술대 위에서 사망할 때까지 단순 관찰하였으며, 나머지 5마리의 실험동물에는 심실보조기를 장착하였다. 모든 실험동물에서 수술 전과 심근허혈에 의한 심인성 쇼크가 완료된 후 1시간에 각각 심박동수, 체동맥압(수축기, 이완기, 평균), 폐동맥압(수축기, 이완기, 평균), 좌심실 이완기 말기압(LVEDP), 심박출지수(cardiac index, CI)와 같은 각종 혈액학적 지표 및 좌심실 이완기 말 내경(left ventricular end diastolic dimension, LVEDD), 좌심실 수축기 말 내경(left ventricular end systolic dimension, LVESD), 분획단축(fractional shortening, FS), 좌심실구혈률(EF) 등 심초음파도상 심기능 지표들을 측정하였다(Fig. 2)는 허혈성 전처치를 이용한 관상동맥 결찰이 완료된 모습이다. 수술의 전 과정에서 항부정맥제를 예방적으로 사용하지는 않았으며 심실성 부정맥이 관찰될 때는 전기제세동(defibrillation)을 시행하였다.

(2) 수술과정 및 심실보조기 장착: 실험동물을 수술 이틀 전 실험실 옆의 사육실에 격리하고 실험실 환경에 적응시켰다. 실험 전날 금식시킨 후 실험 당일 아침에 ketamine 100 mg을 근주하여 마취 유도를 하고 atropine 2.5 mg을 근주한 뒤, 귀에 위치한 정맥에 우선 정맥로를 확보하고 내경 9 mm의 기관 내 튜브(endotracheal tube, Uno-

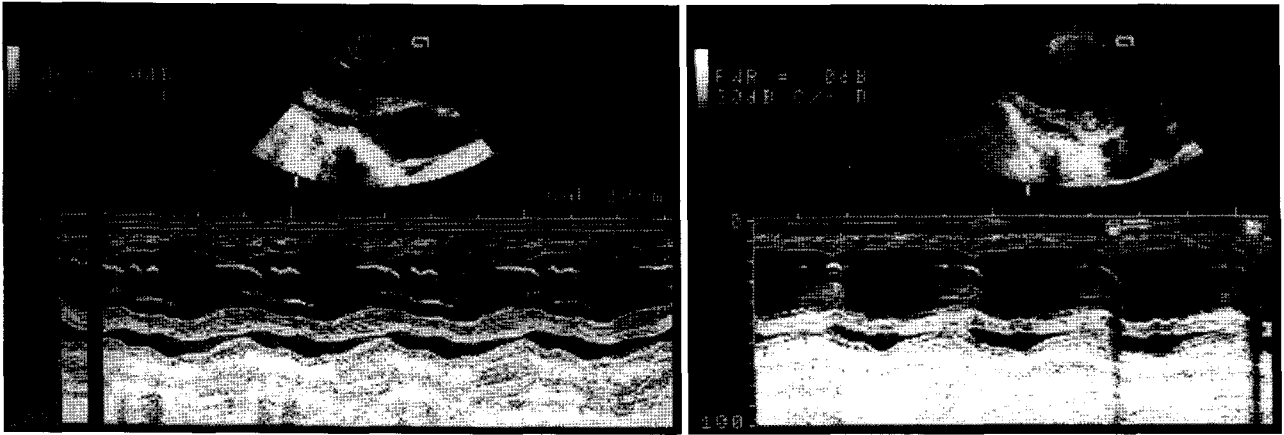


Fig. 3. Epicardial echocardiography (left: preinfarct, right: after infarct). Echocardiography shows left ventricular dilatation and decreased ejection fraction after infarct.

medical Sdn. Bhd. Kedah Malaysia)를 사용하여 기관 내 삽관을 하여 전신마취 후 마취기(Royal-88X anesthesia machine, Royal Medical Co., Kyonggi ROK)에 연결하였다. 호흡수는 분당 15~20회 정도로 동맥혈 가스 검사를 보면서 조절하고 일회 호흡량은 500 cc 정도로 유지하였다. 마취 유지는 enflurane으로 하였으며 근 이완제로는 vecuronium bromide를 사용하였고 수술 중 가스 생성에 의한 위팽창을 감소시키기 위하여 위장관을 삽입하고 마취 직후 예방적 항생제로 cephazolin 1.0 g을 정맥주사하였다. 돼지의 귀에 위치한 동맥에 동맥라인을 삽관하여 지속적으로 체동맥압을 측정하고 심전도(EKG)는 전극을 직접 실험동물의 피하에 삽입한 뒤 모니터(MCS5500, Fukuda Co., Tokyo Japan)에 연결하여 지속적으로 감시하며 필요시 측정지에 기록하였다. 돼지의 양측 내경정맥이 합쳐지는 전대정맥(anterior vena cava)에 경피적으로 헤파린 처리 열회석도자(heparin coated thermodilution catheter, Arrow International Inc., Reading PA. USA)를 삽관하고 이를 통해 폐동맥압, 심박출지수를 측정하였다. 측정은 관상동맥 결찰 전후 1시간, 심실보조기 구동 후 1시간에 시행하였으며 심박출지수의 측정은 열회석법을 이용하여 십씨 4도의 0.9% 생리식염수 10 mL를 사용하였고 심박출량 측정기(COM-2™ Cardiac output computer, Baxter Healthcare Co., Irvine CA. USA)를 통해 다섯 번 측정하여 가장 높은 측정치와 낮은 측정치는 버리고, 나머지 세 측정치의 평균으로 값을 구하였다. 4번째 늑간을 통하여 좌측 개흉술을 시행하고 5번째 늑골은 심첨부까지의 충분한 노출 및 시야 확보를 위하여 제거하였다. 그 후 심낭을 상하로 충분히 절개

하여 관상동맥의 좌전하행지의 전장을 노출시키고 이를 박리하여 결찰할 준비를 한 후 심장을 들어올려 좌심실에 썸지뜨기(purse string suture)를 하고 이곳을 통하여 좌심실에 직접 도관(pressure monitoring catheter, Edwards Lifescience Inc., Irvine CA. USA)을 거치해서 좌심실 이완기 말기압을 지속적으로 측정하였다. 관상동맥을 결찰하기 전에 생리식염수를 채운 수술용 장갑을 실험동물의 좌심실 표면에 밀착시키고 젤리를 묻힌 심초음파 소식자(echo probe)를 역시 수술용 장갑에 싸서, 이미 생리식염수를 채워 좌심실 표면에 밀착시킨 수술용 장갑 위에 대고 심외막 심초음파도(epicardial cardiac echocardiography, Acuson, Mountainview CA. USA)를 시행하여 심기능 분석을 시행하였다(Fig. 3). 심기능 분석은 관상동맥 결찰 전후, 재관류 후, 다시 결찰 후에 모두 시행하였으며 좌심실 이완기 말 내경(LVEDD), 좌심실 수축기말 내경(LVESD), 분획단축(FS), 좌심실구혈률(EF)을 측정하였다. 관상동맥 결찰 전 좌심실 압력 파형, 체동맥압 파형, 심박출 지수, 폐동맥압 그리고 심외막 심초음파도를 통한 심기능(LVEDD, LVESD, FS, EF)에 대한 측정 및 기록을 마친 뒤, 상기한 방법으로 허혈성 전처치의 개념을 이용하여 관상동맥 좌전하행지의 적절한 부위를 결찰하여 급성 심인성쇼크 상태를 만들었다. 이 상태로 1시간 정도 안정시킨 후 최종적으로 심외막 심초음파도를 통하여 각종 심기능 검사치를 측정한 뒤 이를 기록하고 이때 심전도, 체동맥압 파형, 좌심실 압력 파형, 심박출 지수, 폐동맥압을 측정하였다. 이후 좌심방이(left atrial auricle)에 직경 16 mm의 인조혈관(Hemashield vascular graft, Meadox medical Co., Oakland NJ. USA)을 문

함하여 이를 통해 심실보조기의 유입도관(uptake cannula)을 좌심실까지 유치시키고 하행흉부대동맥(descending thoracic aorta)에 10 mm의 인조혈관(Hemashield vascular graft, Meadox medical Co., Oakland NJ, USA)이 부착된 유출도관(return cannula)을 문합한 뒤 이들을 피부를 통하여 체외로 빼 낸 후 DKUH-75 좌심실보조기와 연결하여 심실보조기를 구동시켰다. 심실보조기 작동은 유입되는 혈류량에 유의하며 완전유입, 완전방출의 상태를 유지하려고 노력하였고 최종적으로 분당 50회의 구동빈도를 유지하였으며 구동 압력은 300 mmHg, 음압은 -50~-100 mmHg, 수축-이완기 시간 비(S/D ratio)는 2/8로 하였다. 항 응고요법은 헤파린을 사용하였으며 활성화 응고시간(activated clotting time, ACT)을 250초에서 350초 사이로 유지하였다. 심실보조기 구동 후 1시간 뒤에 심외막 심초음파도를 시행하여 각종 심기능 검사치를 측정 하고 심전도, 체동맥압 파형, 좌심실 압력 파형, 심박출지수, 폐동맥압을 기록하였으며 출혈이 없는 것을 확인하고 수술부위를 봉합한 후 실험동물을 우리로 옮기고 서서히 마취에서 회복시켰다. 실험동물의 특성상 수술 후 관리가 매우 어려워 마취에서 회복한 뒤에도 지속적으로 수면상태를 유지하기 위해 ketamine 등을 계속 주입하였다.

심실보조기 구동 실험에서 실험의 종료시점은 실험동물의 좌심실 박동이 정지하여 좌심실 압력 파형이 보이지 않고, 이때 심실보조기 구동에도 불구하고 말초관류가 부족하여 대사성 산증이 심해져 실험동물의 동맥혈 가스 검사상 pH가 7.0 미만인 시점으로 정하였고, 이 조건을 만족하면 심실보조기를 구동할 수 있더라도 더 이상의 심실보조기 작동을 멈추고 실험동물에 대한 사망판정을 한 뒤 실험을 종료하였다.

(3) 통계방법: 자료의 통계분석은 통계분석 프로그램인 SPSS 12.0버전을 사용하였다. 급성심인성 쇼크를 유발시킨 모두 10마리의 실험동물의 관상동맥 결찰 전후 1시간의 각종 혈액학적 수치 및 심 초음파도상 심기능 수치의 비교는 paired t-test를 적용하였고, 심실보조기를 장착한 5마리의 실험동물에서 관상동맥 결찰 전, 결찰 후 1시간, 심실보조기 장착 후 1시간의 혈액학적 수치 및 심 초음파도상 심기능 수치의 비교는 Wilcoxon signed-rank test를 적용하였다. 또한 관상동맥 결찰만을 시행하고 심실보조기를 장착하지 않은 실험동물 5마리와 관상동맥 결찰 후 심실보조기를 장착한 실험동물 5마리 사이의 심실보조기 장착 후 혈액학적 수치 및 심초음파도상 심기능 수치 비교에는 Mann-Whitney U test를 적용하였다. 이들 모두에서

Table 1. Hemodynamic variables of 10 experimental animals

	Pre-infarction	Final ligation	p-value
HR (beats/min)	89.4 ± 15.0	86 ± 17.3	NS
SAP (mmHg) systolic	113 ± 10.9	85.4 ± 9.7	<0.05
SAP (mmHg) diastolic	79.9 ± 13.0	59.5 ± 10.5	<0.05
SAP (mmHg) mean	95 ± 11.5	71 ± 9.5	<0.05
PAP (mmHg) systolic	23.8 ± 6.2	34 ± 7.2	<0.05
PAP (mmHg) diastolic	10.3 ± 3.2	16.4 ± 5.9	<0.05
PAP (mmHg) mean	16.6 ± 4.2	24.2 ± 6.0	<0.05
LVEDP (mmHg)	12.6 ± 3.1	16.6 ± 2.9	<0.05
CI (L/min/m ²)	3.17 ± 0.55	2.38 ± 0.49	<0.05

HR=Heart rate; SAP=Systemic arterial pressure; PAP=Pulmonary artery pressure; LVEDP=Left ventricular end diastolic pressure; CI=Cardiac index; NS=Not significant.

유의 수준(p-value)은 0.05 이하로 하였다.

결 과

1) 관상동맥 결찰을 통한 돼지에서의 급성 심인성 쇼크 유발

허혈성 전처치의 개념을 이용한 관상동맥 좌전하행지 결찰의 방법으로 10마리의 실험동물 모두에서 상기한 최종목표(수축기 체동맥압 80 mmHg 이하, 좌심실 이완기 말기압(LVEDP) 20 mmHg 이상, 심초음파도 상 좌심실구혈률(EF) 30% 이하의 세 가지 기준 중 두 가지 이상을 만족하는 경우)를 만족하는 급성 심인성 쇼크 상태를 유발할 수 있었고 예방적 항부정맥약제를 사용하지 않았음에도 불구하고 수술의 전 과정에 걸쳐서 심정지나 치유 불가능한 심실성 부정맥은 나타나지 않았다. 10마리의 실험동물 중 5마리는 관상동맥 결찰 후 심실보조기를 장착하였고 나머지 5마리는 방치하여 사망에 이르렀는데 9시간을 생존한 한 마리를 제외하고는 모두 4시간 이내에 사망(평균 3.5 ± 3.3시간 생존)하였다

(1) 혈액학적 변수 측정: 급성 심인성 쇼크를 유발한 실험동물에서 관상동맥 결찰 전, 후의 혈액학적 변수 측정은 결찰 전, 결찰 완료 후 1시간에 모두 10마리의 실험동물에서 측정하였다(Table 1). 표에서 보듯이 체동맥압은 수축기, 이완기, 평균 모두에서 관상동맥 결찰 후 하강하였고 폐동맥 압은 수축기, 이완기, 평균 모두에서 결찰 후 상승하였다.(p < 0.05).

좌심실 이완기 말기압(LVEDP)은 결찰 후 상승하였고,

Table 2. Echocardiographic variables of 10 experimental animals

	Pre-infarction	Final ligation	p-value
LVEDD (mm)	41.9±5.3	43±4.2	NS
LVESD (mm)	27.6±5.9	36.1±4.3	<0.05
FS (%)	36.3±4.9	16.5±6.5	<0.05
EF (%)	63.5±7.1	33.1±11.2	<0.05

LVEDD=Left ventricular end diastolic dimension; LVESD=Left ventricular end systolic dimension; FS=Fractional shortening; EF=Ejection fraction; NS=Not significant.

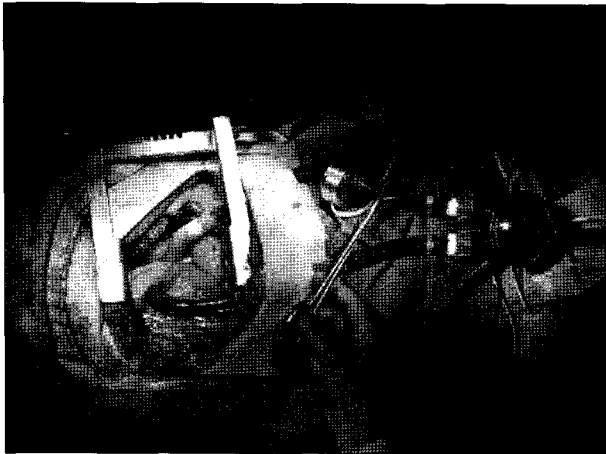


Fig. 4. DKUH-75 VAD in place immediate before VAD on. VAD=Ventricle assist device.

심박출지수(CI)는 결찰 후 감소하였다($p < 0.05$).

(2) 심 초음파도 및 심전도 소견: 초음파 심기능 수치 측정도 관상동맥 결찰 전, 결찰 완료 후 1시간에 모두 10마리의 실험동물에서 시행하였다(Table 2). 표에서 보듯이 좌심실 이완기말 내경(LVEDD)은 관상동맥 결찰 전, 후로 차이가 없었으나 좌심실 수축기말 내경(LVESD)은 결찰 후 증가하였고 분획단축(FS) 및 좌심실구혈률(EF)은 모두 관상동맥 결찰 후 감소하였다($p < 0.05$).

심전도 소견은 관상동맥 결찰 직후 즉시 심한 ST분절 상승이 관찰되었다.

2) 심실보조기 장착실험

5마리의 실험동물에서 관상동맥 결찰을 통한 급성 심인성 쇼크 상태를 유발한 후 좌심실보조기를 장착하였다(Fig. 4). 심실보조기 구동 중 기계적 결함은 발견되지 않았고 심실보조기 삽입 후 구동기간(시술 후 생존기간)은

Table 3. Hemodynamic variables of 5 VAD animals

	Pre-infarction	Final ligation	p-value	After VAD	p-value with final ligation
HR (beats/min)	88.6±11.3	86.6±15.5	NS	90.6±21.6	NS
SAP (mmHg) systolic	106.6±9.2	80.4±8.8	<0.5	98.4±9.0	<0.05
SAP (mmHg) diastolic	73.4±11.2	55.4±4.6	<0.5	55.6±11.7	NS
SAP (mmHg) mean	90±10	67.2±6.4	<0.5	75.4±9.6	<0.05
PAP (mmHg) systolic	22.6±3.6	32±7.1	<0.5	12.2±3.8	<0.05
PAP (mmHg) diastolic	9.4±2.1	14.6±4.0	<0.5	-0.8±5.3	<0.05
PAP (mmHg) mean	16.4±2.6	23.2±5.4	<0.5	5.6±4.6	<0.05
LVEDP (mmHg)	13.4±2.9	17.6±2.3	<0.5	0.8±9.2	<0.05
CI (L/min/m ²)	2.77±0.34	2.03±0.30	<0.5	3.55±0.20	<0.05

HR=Heart rate; SAP=Systemic arterial pressure; PAP=Pulmonary artery pressure; LVEDP=Left ventricular end diastolic pressure; CI=Cardiac index; NS=Not significant; VAD=Ventricle assist device.

평균 7.8±8.2시간이었으며 가장 오래 심실보조기를 구동한 기간은 22시간이었고, 실험종료의 원인은 사고사가 2건, 수술 후 호흡부전이 한건, 심부전이 2건이었다.

(1) 혈액학적 변수 측정: 심실보조기를 장착한 5마리의 실험동물에서 관상동맥 결찰 전, 결찰 완료 후 1시간, 그리고 심실보조기 장착 후 1시간에 혈액학적 수치를 각각 측정하였다(Table 3). 표에서 보듯이 관상동맥 결찰 전, 후의 혈액학적 변화는 심박출수를 제외하고는 모두 통계학적으로 의미 있는 변화를 보였고, 급성 심인성 쇼크를 만든 후와 심실보조기를 구동한 후를 비교해 보았을 때 체동맥압 중 수축기압이 심실보조기 구동 후 상승하였고, 평균 체동맥압도 심실보조기 구동 후 상승하였다($p < 0.05$). 폐동맥압은 심실보조기 구동 후 수축기, 이완기, 평균 모두 하강하였고, 좌심실 이완기 말기압(LVEDP)도 심실보조기 구동 후 하강하였다($p < 0.05$). 심박출 지수(CI)는 심실보조기 구동 후 증가하였다($p < 0.05$).

(2) 심초음파 및 심전도 소견: 심실보조기를 장착한 5

Table 4. Echocardiographic variables of 5 VAD animals

	Pre-infarction	Final ligation	p-value	After VAD	p-value with final ligation
LVEDD (mm)	44.4±5.2	43.5±5.0	NS	42.2±3.8	NS
LVESD (mm)	31.6±5.3	37.9±4.3	<0.05	30.7±2.3	<0.05
FS (%)	32.4±2.9	13.8±3.5	<0.05	27.7±2.6	<0.05
EF (%)	59.8±6.1	29.6±6.1	<0.05	46.8±2.8	<0.05

LVEDD=Left ventricular end diastolic dimension; LVESD=Left ventricular end systolic dimension; FS=Fractional shortening; EF=Ejection fraction; NS=Not significant; VAD=Ventricle assist device.

마리의 실험동물에서 관상동맥 결찰 전후 1시간, 그리고 심실보조기 장착 후 1시간에 심 초음파도상 심기능 수치를 각각 측정하였다(Table 4). 표에서 보듯이 좌심실 이완기말 내경(LVEDD)을 제외한 좌심실 수축기말 내경(LVESD), 분획단축(FS), 좌심실구혈률(EF) 모두에서 관상동맥 결찰 전후에 통계학적으로 의미 있는 변화가 있었고, 급성 심인성쇼크 유발 후와 심실보조기 구동 후를 비교해 보았을 때 좌심실 이완기말 내경(LVEDD)은 차이가 없었으나 좌심실 수축기말 내경(LVESD)은 심실보조기 구동 후 감소하였고, 분획단축(FS)과 좌심실구혈률(EF)도 심실보조기 구동 후 증가하였다($p < 0.05$).

심전도 소견은 심실보조기 구동 후에도 계속 심한 ST분절 상승을 보였다.

(3) 심실보조기 구동 후 혈액검사 소견의 변화: 심실보조기 장착 후 7시간 이상을 생존한 실험동물이 한 마리뿐이었던 관계로 심실보조기 장착 후 시간 경과에 따른 양호한 말초관류를 증명해 줄 혈액검사 소견은 22시간을 생존한 뒤 사고로 실험을 종료하였던 한 마리의 실험동물에게서만 얻을 수 있었는데 GOT/GPT, 총 혈중 빌리루빈 수치, 혈중 알부민 수치 등 간기능 수치나, BUN, 혈중 크레아티닌 등 신기능 수치 모두 사고로 사망하기 직전까지 수술 전과 비교하여 별 차이가 없어, 심실보조기 구동 시 양호한 말초관류를 시사하였다.

또한 심실보조기 구동 후 22시간 생존한 뒤 사고로 사망한 실험동물과 심실보조기 구동 후 3.5시간 생존한 실험동물을 비교해 보면 사고로 사망한 실험동물은 수술 후부터 사망 직전까지 전 기간 동안 심실보조기로 인하여 원활한 말초관류가 이루어져 대사성 산증이 나타나지 않은 반면에, 심실보조기 장착 후 3.5시간만에 심부전으로

실험을 종료한 실험동물은 심실보조기를 구동하였음에도 원활한 말초관류가 이루어지지 않아 시간이 지남에 따라 대사성 산증이 악화되어 결국 심정지에 이르렀다. 이는 급성 심인성 쇼크 상태의 실험동물에서 심실보조기 구동 직후에는 양호한 혈액학적, 심기능적 수치를 보일지라도 시간이 지남에 따라 심근경색범위가 진행된다면 심실보조기 구동에도 불구하고 적절한 심박출량을 유지하지 못하므로 원활한 말초관류를 얻기 어려운 경우도 있다는 것을 나타내는 것이라 할 것이며 이는 심근경색 범위 및 심실보조기의 용량과도 관계될 수 있을 것이다.

(4) 심실보조기 장착그룹과 장착 안한 그룹의 비교: 급성 심인성 쇼크만을 만든 후 방치한 5마리의 실험동물 그룹과 심인성 쇼크를 유발시킨 후 심실보조기를 구동시킨 5마리의 실험동물 그룹 간에 관상동맥 결찰 전과 심실보조기 구동 1시간 뒤의 혈액학적 수치 및 심초음파도상 심기능 수치를 비교하였다(Table 5). 관상동맥 결찰 전 두 그룹의 혈액학적 수치 비교에서 보듯이 심실보조기를 장착하지 않았던 그룹의 실험동물이 심박출지수(CI), 좌심실 수축기말 내경(LVESD), 분획단축 (FS)에서 심실보조기를 장착하였던 그룹에 비해 우월하였다($p < 0.05$). 그리고 체동맥압과 좌심실구혈률(EF)에서도 비록 통계학적 의미에 도달하지는 못하였으나 심실보조기를 장착하지 않았던 그룹이 장착했던 그룹에 비하여 우수한 경향을 보였다. 그럼에도 불구하고 두 그룹에 동일한 방법으로 심인성 쇼크를 유발시킨 후 심실보조기 장착 그룹과 미장착 그룹을 비교하였을 때 심실보조기 장착 그룹의 폐동맥압들과 좌심실 이완기 말기압(LVEDP)이 심실보조기 미장착 그룹과 비교하여 통계학적으로 유의하게 하강하였고($p < 0.05$), 심박출지수(CI) 역시 심실보조기 미장착 그룹과 비교할 때 통계학적으로 유의하게 증가($p < 0.05$)하였다. 이는 DKUH-75 VAD의 강력한 좌심실 부하 감소와 심박출량 증가 효과를 보여주는 것이라 하겠다.

고 찰

1) DKUH-75 심실보조기

현재 국내외에서 단기간의 심실보조를 목적으로 사용되는 심실보조기는 원심성펌프(centrifugal pump)와 Abiomed BVS 5000이 대표적이다. 원심성펌프는 개심술 후 심인성 쇼크 환자에게 국내외에서 오랫동안 표준 치료로 사용되어 왔으나 연결부위가 파손되는 단점이 잘 알려져 있고 [6], 관리가 어려워 항상 심폐기사가 대기해야 하며 항음

Table 5. Hemodynamic and echocardiographic changes of the two experimental animal groups

	Pre-infarct			After VAD		
	Non-VAD animals	VAD animals	p-value	Non-VAD animals	VAD animals	p-value
HR (beats/min)	90.2±19.4	88.6±11.2	0.92	85.4±20.9	90.6±21.6	0.46
SAP (mmHg) systolic	119.4±8.8	106.6±9.2	0.06	90.4±8.4	98.4±9.0	0.17
SAP (mmHg) diastolic	86.4±12.2	73.4±11.2	0.06	63.6±13.7	55.6±11.7	0.46
SAP (mmHg) mean	100±11.6	90±10	0.11	74.8±11.2	75.4±9.6	1
PAP (mmHg) systolic	25±8.3	22.6±3.6	0.60	36±7.5	12.2±3.8	0.01
PAP (mmHg) diastolic	11.2±4.1	9.4±2.1	0.60	18.2±7.4	-0.8±5.3	0.01
PAP (mmHg) mean	16.8±5.8	16.4±2.6	0.83	25.2±6.9	5.6±4.6	0.01
LVEDP (mmHg)	11.8±3.4	13.4±2.9	0.60	15.6±3.4	0.8±9.2	0.02
CI (L/min/m ²)	3.58±0.39	2.77±0.34	0.02	2.74±0.37	3.55±0.2	0.01
LVEDD (mm)	39.3±4.3	44.4±5.2	0.08	42.5±3.7	42.2±3.8	0.75
LVESD (mm)	23.5±2.9	31.6±5.3	0.05	34.2±4.0	30.7±2.3	0.25
FS (%)	40.2±2.9	32.4±2.9	0.01	19.3±8.1	27.7±2.6	0.12
EF (%)	67.2±6.5	59.8±6.1	0.17	36.6±14.6	46.8±2.8	0.12
Weight (kg)	58±5.9	50.6±4.9	0.07			

HR=Heart rate; SAP=Systemic arterial pressure; PAP=Pulmonary artery pressure; LVEDP=Left ventricular end diastolic pressure; CI=Cardiac index; LVEDD=Left ventricular end diastolic dimension; LVESD=Left ventricular end systolic dimension; FS=Fractional shortening; EF=Ejection fraction.

고 요법이 필수적이고 그럼에도 혈액 손상이 많으며 순환 보조가 가능한 기간이 4일 정도밖에 되지 않고 비박동성 혈류를 공급한다는 단점이 있어 현재 외국에서는 이러한 단점들이 없는 Abiomed BVS 5000 system이 단기간의 심실보조를 목적으로 사용되는 심실보조기의 표준이 되고 있다. Abiomed BVS 5000은 1992년 개심술 후 심인성 쇼크 환자에게 사용할 수 있도록 최초로 FDA 승인을 받았으며[7] 이후 급성 심근경색, 심근염, 장기간 좌심실보조 상태에서의 단기간 우심실보조, 회복기까지의 가교(bridge to recovery), 심장이식까지의 가교(bridge to transplant) 등에 광범위하게 사용되고 있다. Abiomed BVS 5000의 가장 큰 장점은 비교적 짧은 평균 5~9일까지의 구동기간에는 기기의 운영에 전혀 인력이 소요되지 않는다는 점이며 이로 인해 규모가 작은 병원에서 심장이식까지의 가교로 단기간의 심실보조기 사용이 필요한 상황이 생겼을 때 환자를 심장이식센터까지 이송하고 심장이식을 기다리는 데 유용하게 사용되고 있다[8]. 이 심실보조기의 단점은 항응고요법이 필요하다는 점과 삼입식 심실보조기에 비하여 환자의 활동이 제한되어 재활에 불리하다는 점, 그리고 다른 종류의 심실보조기에 비하여 최대 박출량이 6 liter/min로 비교적 적어서 패혈증 상태나 몸무게가 과도하게

나가는 환자에게는 적용이 어렵다는 점 등이 있다.

한편 독일에서 개발되어 1988년부터 유럽 각지에서 사용되고 있는 The Berlin Heart (Mediport Karditechnik, Berlin, Germany)는 공압식 양심실 보조 장치로 혈액펌프의 용량이 12 cc부터 80 cc까지 나와 있어(12 cc, 15 cc, 25 cc, 30 cc, 50 cc, 60 cc, 80 cc) 소아 환자에게도 사용할 수 있는 장점이 있으며[9] warfarin과 aspirin, dipyridamole을 함께 사용했을 때 우수한 항혈전 형성 기능을 보인다. 또한 혈액펌프가 투명하여 내부의 혈전 형성 등을 조기에 발견할 수 있는 장점이 있고 평균 2개월(최대 500일) 정도의 구동기간에도 안정된 작동을 보이며 소형화된 구동장치를 적용했을 때 퇴원도 가능하다[10]. 이와 유사한 공압식 양심실 보조 장치로 MEDOS-HIA VAD (Helmholtz Institute, Aachen, Germany)가 있는데 역시 독일에서 개발되었으며 투명한 혈액펌프 및 폴리우레탄 판막 적용, 10~60 cc에 이르는(좌심실용 10 cc, 25 cc, 60 cc, 우심실용 9 cc, 22.5 cc, 54 cc) 다양한 혈액펌프 용량 등 The Berlin Heart와 기능적으로 대동소이하다[11]. 단국대학교 의과대학 의공학 교실과 흉부외과학 교실에서 공동 개발한 DKUH-75 심실보조기는 The Berlin Heart 및 MEDOS-HIA VAD와 구조가 비슷하며 혈액펌프가 투명하여 혈전 형성 등을 조

기에 관찰할 수 있는 장점이 있고 우수한 유체역학구조를 가지고 있어서 항응고요법으로 warfarin만을 사용하였을 때 우수한 항혈전성을 보이며 양을 대상으로 실험했던 내구성 실험에서 최장 20일 이상의 내구성을 보였고[4], 돼지를 이용하여 심인성 쇼크를 유발시킨 뒤 이를 적용한 본 실험에서 우수한 단기 혈액학적 특성을 보여 향후 구동장치의 기능을 향상시키고 소형화시키면 실제 임상상황에서 상당한 기간의 심실보조 효과를 거둘 수 있으리라 생각된다. 다만 현재 DKUH-75 VAD의 최대 박출량은 모의 순환장치에서 최대 4.5 liter/min 정도를 나타내는 바, 심실보조기의 혈액펌프의 용량을 증가시켜 몸무게가 많은 성인이나 패혈증성 쇼크 상태의 환자에게도 적용할 수 있도록 개선해야 할 것이며, 또한 기본 설계는 유지한 채 혈액 펌프의 용량만을 소형화시키고 이에 맞게 구동장치를 변형하면 소아 환자에게도 적용할 수 있을 것이라 생각된다.

2) 관상동맥 결찰을 통한 돼지에서의 급성 심인성 쇼크 유발

대동물에 있어서 심부전 모델은 여러 가지 방법으로 개발되어 왔다. 이는 실험모델의 형태에 따라 압력과부하 형태, 용적과부하 형태, 심근경색, 심근병증(cardiomyopathy) 및 기타 형태로 구분된다[12]. 이들 중 급성 심인성 쇼크를 가장 쉽고 반복가능하게 유발할 수 있는 방법은 관상동맥 결찰을 통한 심근경색형 심부전 모델이 좋을 것으로 생각되며 실험동물의 선택도 중요한데 실험도중 다루기 쉽고 저렴하며 인간의 심장 구조와 유사한 심장을 가지고 있는 동물을 선택하여야 할 것이다. 대동물 중 인간의 관상동맥 구조와 유사한 분포를 보이는 동물은 양, 돼지, 원숭이 등이며 개의 경우 심외막하 부행혈관(subepicardial collateral vessel)이 풍부하여 허혈성 심질환의 모델로는 적합하지 않고, 송아지는 관상동맥 분포 양상이 사람과 다르다[13]. 양, 돼지, 원숭이 중 원숭이는 구하기 힘들며, 양은 크기가 사람과 비슷하고 수술 후 다루기 용이한 장점이 있다. 한편 돼지는 양에 비해서 저렴하고 수술 후 다루기는 다소 어려우나 관상동맥의 분포는 영장류를 제외한 다른 어떤 포유류에 비해서도 인간에 가깝다[5].

돼지는 관상동맥 분포의 인간과의 유사성으로 인하여 많은 관상동맥 결찰 실험에 이용되어왔다[14-16]. 65마리의 돼지를 이용하여 관상동맥의 분포를 조사한 Weaver 등의 연구[5]에 의하면 돼지 심장의 관상동맥 분포는 우측우세성(right dominancy)이 78%, 좌측우세성(left dominancy)

이 5%, 균형분포(balanced supply)가 17%를 보여 원숭이보다도 더 인간과 유사하였으며 좌심실근육의 49%가 좌전하행지로부터 혈류를 공급받고 나머지 51%는 각각 우관상동맥과 좌회선지(left circumflex artery)에서 동일한 비율로 혈류를 공급받는바 혈류 분포도 인간과 유사하다. 더구나 돼지 심장의 심실중격은 좌전하행지로부터 58%의 혈류를 공급받고 우관상동맥의 후하행지(posterior descending artery)로부터 42%의 혈류를 공급받아 다른 어떤 종류의 포유류보다 인간에 가까운 좌전하행지 혈류분포를 보여주고 있다. 또한 개와 같은 포유류와 달리 심외막하 부행지(subepicardial collaterals)가 거의 없어서 관상동맥 결찰 시 인간에서와 마찬가지로 심각한 심근경색을 유발할 수 있다. 따라서 이론적으로 보면 돼지의 좌전하행지를 원위부에서 4/5 정도되는 길이에서 결찰하면 좌심실근육의 약 40% 정도를 심근경색에 빠뜨릴 수 있다. 이는 생존 가능한 심근경색의 마지노선으로 알려져 있으며 이를 효과적이고 반복적으로 유지할 수 있다면 훌륭한 심인성 쇼크 상태를 유발할 수 있을 것이다. 하지만 대동물에 있어서 관상동맥 결찰에 의한 심인성 쇼크 모델은 심실성 부정맥 및 경색부위 주변의 심근기절(myocardial stunning), 이에 따른 심정지로 인해 실험동물이 조기사망 함으로써 많은 제약이 있는 것이 잘 알려져 있고[17,18] 이에 저자는 보다 안정적이면서도 광범위한 심근허혈을 유발하여 급성 심인성 쇼크 상태를 만들기 위하여 이미 알려져 있는 개념인 허혈성 전처치(ischemic preconditioning)를 이 실험에 도입하기로 하였다. 허혈성 전처치란 1986년 Murry 등[19]에 의해 발표된 개념으로 5분간의 관상동맥 결찰과 재관류를 반복한 개의 실험에서 단순히 결찰만 시행한 개에 비해 결찰과 재관류를 반복한 개에서 관상동맥 최종결찰 후 심근경색 범위가 25%나 줄어들었다는 관찰에서 시작되었다. 이후 여러 가지 연구를 통하여 관상동맥 결찰만이 아닌 다양한 약물, 열, 운동, 전자기장 등에 의하여도 전처치(preconditioning)가 유발될 수 있다는 것이 알려졌으며, Przyklenk 등은 허혈성 전처치가 허혈상태에서의 심근기절 및 부정맥의 빈도를 줄여줄 수 있다고 하였다[20]. 이에 따라 저자는 먼저 원위부의 좌전하행지를 결찰하여 적은 부위의 심근허혈을 유발하고 이에 뒤이은 재관류를 통하여 부정맥 및 심근기절 등에 의한 심정지를 예방하였고, 이어 해당부위의 결찰을 완료한 뒤 나아가서 순차적으로 보다 근위부의 관상동맥을 결찰 및 재관류, 이에 뒤이은 결찰이라는 방법을 통하여 보다 많은 부위의 심근허혈을 안정적으로 유발시킬 수 있게 되었다.

본 연구에서는 공압식 심실보조기인 DKUH-75 VAD가 실제로 사용될 수 있는 조건인 급성 심인성 쇼크 상태를 만들고자 하였는데 본 연구의 목적상 실험동물의 장기간 생존보다는 심각한 심인성 쇼크를 유발시킨 상태에서 심실보조기를 구동하여 혈액학적 변화를 관찰하는 것이 필요하므로 본 연구자는 실험동물의 장기간 생존을 염두에 두지 않고, 심인성 쇼크를 만든 후 심실보조기를 장착하여 구동시킬 때까지의 시간 정도만 생존할 수 있는 모델을 만들고자 하였고 이는 Satava와 McGoon이 1974년 발표한 연구[21]에서의 목적과 일치한다. 54마리의 소를 이용한 Satava 등의 연구에서 연구자들은 관상동맥 색전(microembolization)을 이용하여 급성 심인성 쇼크 모델을 만들었는데 한 시간 30분 이상을 생존할 수 없는 실험동물의 혈액학적 기준을 수축기 혈압 60 mmHg 이하, 좌심실 이완기 말기압(LVEDP) 25 mmHg 이상이라고 하였으며 이때 심박출량이 기준치의 1/3로 감소한다고 하였다. 또한 수축기 혈압을 80 mmHg 이하로 유지하였을 때는 좌심실 이완기 말기압은 20 mmHg, 심박출량은 기준치의 1/2 정도로 감소하며 이때 실험동물의 70%가 4시간 이내, 90%가 72시간 이내에 사망함을 보고하였다. 단 Satava 등의 실험에서 수축기 혈압을 60 mmHg까지 낮출 경우, 16마리의 실험동물이 관상동맥 색전 즉시 심실세동을 보이며 급사하였는데 이는 전체 실험동물의 30%에 해당하는 높은 수치이다. 따라서 본 연구자는 실험동물의 급사율을 줄이면서 동시에 심실보조기를 구동하지 않은 상태에서 대다수가 최소한 4시간 이내에 사망할 수 있는 심한 심인성 쇼크 상태를 유발하기 위하여 본 연구에서 급성심인성 쇼크의 혈액학적 기준을 수축기 혈압 80 mmHg 이하, 좌심실 이완기 말기압 20 mmHg 이상, 심초음파도상 좌심실 구혈률 30% 이하 중 두 가지를 만족하는 경우로 규정하였고 결과적으로 심실보조기를 구동하지 않고 심인성 쇼크 상태만을 만든 5마리의 실험동물에서 9시간을 생존한 마리를 제외하고는 모두 4시간 이내에 사망(평균 3.5 ± 3.3시간 생존)하는 결과를 얻을 수 있었다. 또한 혈액학적 지표들 및 심초음파도상 심기능 지표들도 모두 관상동맥 결찰 후 충분히 심인성 쇼크 상태에 해당하는 결과들을 보였으며 이들은 모두 관상동맥 결찰 전과 비교하여 통계학적 유의성을 보였다.

3) 심실보조기 장착

각종 혈액학적 지표들 중 폐동맥 압력과 좌심실 이완기 말기압(LVEDP)이 심실보조기 구동 후 감소하는 것과 심

박출지수(CI)가 심실보조기 구동 후 상승하는 것 그리고 심초음파도상 심기능 수치 중 좌심실 수축기말 내경(LVESD)이 감소하는 것은 좌심실에서 전부하(preload)의 일부를 받아서 대동맥으로 보내주는 심실보조기의 구동원리상 당연하다 하겠으나, 말초동맥에서 측정된 실험동물 자신의 체동맥 압력이 심실보조기 구동 후에 의미 있게 증가하였다는 사실과 심장의 분획단축 및 좌심실구혈률이 의미 있게 증가하였다는 사실은 심실보조기 구동 직후 1시간 이내의 시간에서도 벌써 심실보조기의 좌심실 부하 감소(LV unloading) 효과가 좌심실 기능회복에 영향을 미치기 시작함을 의미하며 1997년에 돼지에서 관상동맥 결찰을 통하여 심인성 쇼크를 만든 후 심실보조기를 구동하였던 Sezai 등의 연구에서도 심실보조기 구동 후 1시간 이내에 평균 체동맥압이 의미 있게 증가하였음을 보고한 바 있다[22].

급성 심인성 쇼크를 유발한 후 심실보조기를 구동한 실험동물 5예 모두에서 심실보조기의 작동이 원활하였음에도 불구하고 심실보조기 장착 후 22시간을 생존하였던 한 마리의 실험동물(사고로 사망함)을 제외하고는 모두 생존시간이 7시간을 넘지 못하였다. 이 중 사고로 사망한 한 마리와 마취도중의 기술적 문제로 인해 수술의 전 기간 동안 호흡부전의 양상을 보이다 사망한 한 마리를 제외하고 두 마리는 모두 심실보조기를 구동하였음에도 각각 수술 후 3시간 30분, 1시간 30분만에 심정지와 이에 따른 심한 대사성 산증으로 심실보조기 구동을 중지하고 사망관정을 하였는데 이들 모두 급성 심인성 쇼크를 만든 뒤 측정된 좌심실구혈률 및 심박출지수, 좌심실 이완기 말기압(LVEDP)이 다른 실험동물에 비하여 현저히 나쁜 상태였다. 두 실험동물 모두에서 사망관정 직전 좌심실 압력과형 상 자신의 심박동이 없이 심실보조기의 박동만으로 체동맥압이 측정되고 있었고 동맥혈 가스 검사상 심한 대사성 산증을 보이고 있어 심실보조기의 박동만으로는 적절한 말초관류를 얻을 수 없어서 사망에 이른 것으로 생각된다. 이 두 실험동물에서 심실보조기의 구동에도 불구하고 시간이 지남에 따라 좌심실기능이 현저히 감소하게 된 원인은 아마도 심실보조기 구동 전 너무 과도한 심근경색을 유발하여 시간이 경과함에 따라 더 경색 부위가 증가하는 심근경색의 특성상 더 이상의 자체 심박동을 유지하지 못하였기 때문으로 생각된다. 1989년 Markovitz 등이 보고한 바에 의하면 양의 homonymous coronary artery(사람의 좌전하행지에 해당)를 심첨부에서 40%되는 부위에서 결찰하고 같은 레벨에서 대각분지(diagonal branch)를

결찰한 뒤 시간의 경과에 따라 심장 조영술을 통하여 심근경색에 의해 박동하지 않는 부위의 면적을 측정해 보았을 때 4시간 이내에 심근경색 부위가 넓어지기 시작하고 동시에 심근벽 두께가 감소하며 좌심실류(LV aneurysm)가 시작된다고 하였다[23]. 따라서 본 실험에서도 과도한 심근경색을 유발한 실험동물에 있어서 시간이 경과함에 따라 경색 또는 심근기절로 수축하지 않는 심근 범위가 넓어져서 결국 심정지에 이른 것으로 사료된다. 이때 심실보조기 자체의 박출량만으로 충분히 말초관류가 될 수 있을 정도로 심실보조기의 박출량이 충분하였다면 심정지에도 불구하고 말초관류가 원활하여 심한 대사성 산증에 빠지지 않는 것을, 본 연구에서 사용된 DKUH-75 VAD는 모의순환 실험에서 최대 4.5 liter/min의 구출량을 보였던 바, 완전 심정지 상태인 체중 50 kg이 넘는 실험동물의 말초관류를 유지하기는 힘들었을 것으로 생각한다.

결 론

본 연구를 통하여 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 허혈성 전처치의 개념을 이용하여 돼지의 관상동맥 좌전하행지를 결찰하여 실제 임상상황과 흡사한 광범위한 심근경색에 이은 급성 심인성 쇼크 상태를 안정적이고 반복적으로 만들 수 있었다.
2. DKUH-75 좌심실보조기는 급성 심인성 쇼크 상태의 실험동물에 장착하여 단기간 구동한 결과 각종 혈액학 수치 및 심초음파도상 심기능 수치를 현저히 개선시켰으며 이를 통하여 심근 기능 회복에 기여할 수 있을 것으로 생각된다. 이는 광범위한 심근경색으로 인한 급성 심인성 쇼크 상태에서 DKUH-75 심실보조기를 단기간 혈액학적 보조를 위해 사용할 경우 그 유용성을 시사하는 것이라 하겠다.

참 고 문 헌

1. Won TH, Min BG, Kim WG. Application of the total artificial heart as an implantable biventricular assist device by left thoracotomy in an ovine model. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2001;34:296-304.
2. McBride LR, Naunheim KS, Fiore AC, Moroney DA, Swartz MT. Clinical experience with 111 Thoratec ventricular assist devices. Ann Thorac Surg 1999;67:1233-8.
3. Frazier OH, Myers TJ, Radovancevic B. The Heartmate left ventricular assist system. Overview and 12-year experience. Tex Heart J 1998;25:265-71.
4. Park SS, Kim SH, Seo PW, et al. Animal experiment of the pneumatic ventricular assist device. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:1065-77.
5. Weaver ME, Pantely GA, Bustow JD, Ladley HD. A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man. Cardiovasc Res 1986;20:907-17.
6. Curtis JJ, Boley TM, Walls JT, et al. Frequency of seal disruption with the sarns centrifugal pump in postcardiotomy circulatory assist. Artif Organs 1994;18:235-7.
7. Guyton RA, Schonberger JP, Everts PA, et al. Postcardiotomy shock: clinical evaluation of the BVS 5000 Biventricular Support System. Ann Thorac Surg 1993;56:346-56.
8. Helman DN, Maybaum SW, Morales DL, et al. Left ventricular assist device bridge-to-transplant network improves survival after failed cardiomy. Ann Thorac Surg 1999; 68:1187-94.
9. Hetzer R, Loebe M, Potapov EV, et al. Circulatory support with pneumatic paracorporeal ventricular assist device in infants and children. Ann Thorac Surg 1998;66:1498-506.
10. Loebe M, Hennig E, Muller J, et al. Long-term mechanical circulatory support as a bridge to transplantation, for recovery from cardiomyopathy, and for permanent replacement. Eur J Cardiothorac Surg 1997;11(suppl):S18-24.
11. Konertz W, Hotz H, Schneider M, Redlin M, Reul H. Clinical experience with the MEDOS HIA-VAD system in infants and children: a preliminary report. Ann Thorac Surg 1997;63:1138-44.
12. Smith HJ, Nuttall A. Experimental models of heart failure. Cardiovasc Res 1985;19:181-6.
13. Maxwell MP, Hearse DJ, Yellon DM. Species variation in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischemia: a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction. Cardiovasc Res 1987;21: 737-46.
14. Zhang J, Wilke N, Wang Y, et al. Functional and bioenergetic consequences of postinfarction left ventricular remodeling in a new porcine model: MRI and 31P-MRS study. Circulation 1996;94:1089-100.
15. van Kats JP, Duncker DJ, Haitsma DB, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type I receptor blockade prevent cardiac remodeling in pigs after myocardial infarction: role of tissue angiotensin II. Circulation 2000;102:1556-63.
16. Reffelmann T, Sensebat O, Birnbaum Y, et al. A novel minimal-invasive model of chronic myocardial infarction in swine. Coron Artery Dis 2004;15:7-12.
17. Millner RWJ, Mann JM, Pearson I, Pepper JR. Experimental model of left ventricular failure. Ann Thorac Surg 1991;52: 78-83.
18. Na CY, Hong JS, Park JJ, Kim WK, Kang MC, Seo JW. Establishment of the heart failure model by coronary artery

- ligation in sheep. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2002;35: 1-10.
19. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium.* Circulation 1986;74:1124-36.
 20. Przyklenk K, Kloner RA. *Preconditioning: a balanced perspective.* Br Heart J 1995;74:575-7.
 21. Satava RM Jr, McGoon DC. *A model for cardiogenic shock by coronary artery microembolization in calves.* Surgery 1974;76:454-60.
 22. Sezai A, Shiono M, Orime Y, et al. *Renal circulation and cellular metabolism during left ventricular assisted circulation: comparison study of pulsatile and nonpulsatile assists.* Artif Organs 1997;21:830-5.
 23. Markovitz LJ, Savage EB, Ratcliffe MB, et al. *Large animal model of left ventricular aneurysm.* Ann Thorac Surg 1989; 48:838-45.

=국문 초록=

배경: 최근 관상동맥 질환의 증가로 심근경색으로 인하여 약물에 반응하지 않는 급성 심인성 쇼크 및 만성 울혈성 심부전 환자가 증가하는 추세에 있으며, 개심술 후 여러 가지 원인으로 인공심폐기로부터의 이탈이 불가능한 경우도 상당수에 이르고 있어서 이에 적절히 대처할 수 있는 한국인의 체형에 맞고 경제적인 심실보조기의 개발이 필요하다. 이에 저자는 돼지에서 허혈성 전처치의 개념을 이용하여 관상동맥 결찰을 통한 급성 심인성 쇼크 상태를 유발시키고, 여기에 단국대학교 의과대학 의공학교실과 홍부외과학교실에서 공동으로 개발한 DKUH-75 공압식 박동형 심실보조기를 구동시켜, 실제 생명을 위협하는 심한 심근경색 상태와 유사한 환경에서 심실보조기 구동이 실험동물의 혈액학적 수치 및, 심초음파도 상 심기능 수치 등 급성 심인성 쇼크 상태에서 악화되는 지표들을 호전 시킬 수 있는지를 확인하여 DKUH-75 좌심실보조기의 유용성에 대하여 평가 하고자 하였다. 대상 및 방법: 10마리의 몸무게 50 kg 전후의 잡종돼지를 사용하여 허혈성 전처치의 개념을 이용한 관상동맥 좌전하행지 결찰을 통해 급성 심인성 쇼크 상태를 유발하고, 이들 중 5마리의 실험동물에 DKUH-75 좌심실보조기를 장착하였다. 10마리의 실험동물 모두에서 관상동맥 결찰 전, 결찰 후 1시간에 혈액학적 수치와 심초음파도 상 심기능 수치를 측정하였고 심실보조기를 장착한 5마리의 실험동물에서는 심실보조기 구동 후 1시간에 동일한 수치들을 추가 측정하였다. 결과: 관상동맥 결찰을 통하여 급성 심인성 쇼크를 유발한 10마리의 실험동물에서 관상동맥 결찰 전, 결찰 후 1시간의 혈액학적 측정결과 체동맥압(수축기, 이완기, 평균)은 결찰 후 통계적으로 유의하게 하강하였다. 폐동맥압도 수축기, 이완기, 평균 모두 상승하였고 좌심실 이완기 말기압도 결찰 후 상승하였으며, 심박출 지수는 유의하게 감소하였다. 또한 심외막 심초음파도로 측정한 좌심실 수축기말 내경도 결찰 후 유의하게 증가하였으며 분획단축 및 좌심실구혈률은 감소하였다. 심실보조기를 장착한 5마리의 실험동물에서 관상동맥 결찰 1시간 후와 심실보조기 작동 1시간 후의 혈액학적 측정치를 비교하였을 때 수축기 체동맥압과 평균 체동맥압이 유의하게 상승하였으며 폐동맥압은 수축기, 이완기, 평균 모두에서 하강하였고 좌심실 이완기 말기압도 심실보조기 구동 후 유의하게 하강하였다. 심박출 지수는 심실보조기 구동 후 통계적으로 의미 있게 증가하였다. 또한 심외막 심초음파도로 측정한 좌심실 수축기말 내경은 심실보조기 구동 후 유의하게 감소하였으며 분획단축 및 좌심실구혈률은 통계적으로 의미 있게 증가하였다. 결론: DKUH-75 심실보조기는 관상동맥 결찰을 통한 심근경색으로 유발시킨 급성 심인성 쇼크 상태의 실험동물에 장착하여 단기간 구동한 결과 각종 혈액학 수치 및 심초음파도 상 심기능 수치를 개선시키고 이를 통하여 심근 기능 회복에 기여할 것으로 사료되었다. 이는 광범위한 심근경색으로 인한 급성 심인성 쇼크 상태에서 DKUH-75 심실보조기의 단기적 유용성을 의미하는 것이라 하겠다.

중심 단어 : 1. 심인성 쇼크
2. 심실보조기
3. 혈액학