실험적 급성심근경색증후 좌심실 심근내 간질조직의 변화가 좌심실의 재형성에 미치는 영향*

서울대학교 의과대학 내과학교실, 성균관대학교 의과대학 삼성병원 내과학교실**
오병희 · 오세일 · 한기훈 · 김효수 · 김철호 · 손대원
이명묵 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈** · 이영우

= Abstract =

Effects of Converting Enzyme Inhibitor upon Myocardial Interstitial Tissue and Left Ventricular Remodeling after Nontransmural Myocardial Infarction in Rats

Byung-Hee Oh, M.D., Se-Il Oh, M.D., Ki-Hoon Han, M.D., Hyo-Soo Kim, M.D., Cheol-Ho Kim, M.D., Dae-Won Sohn, M.D., Myoung-Mook Lee, M.D., Young-Bae Park, M.D., Yun-Shik Choi, M.D., Jung-Don Seo, M.D., Young-Woo Lee, M.D.**

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
*Department of Medicine,** *Sungkyunkwan University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Left ventricular remodeling after myocardial infarction is closely related to the prognosis of the patients with infarction and can be modified by angiotensin converting enzyme inhibitor. In experimental transmural infarction rat model, captopril decreases the ventricular compliance and simultaneously decreases the ventricular volume, but its effects on the nontransmurally infarcted heart are not elucidated.

Methods : Female Sprague-Dawley rats underwent 45-minute left coronary artery occlusion followed by reperfusion to produce nontransmural myocardial infarction. At 5 days after infarction, rats were randomized into two groups : untreated(n=8) and captopril-treated(captopril 2g/liter drinking water)(n=8). After 21 days of treatment, the hearts were arrested at diastole and excised. Passive pressure-volume curve of the left ventricle was plotted, and the stiffness modulus and mean compliance were calculated in the range of 5 to 30mmHg of pressure. Infarct size was also measured to confirm each group has similar size of lesion. The extent of fibrosis(relative area of fibrosis to randomly-selected peri-infarcted zone) was quantified on Masson's trichrome-stained ventricular slices by automatic image analysis software.

Results : Compared with untreated group, captopril-treated rats showed significantly decreased ventricular weight-to-body weight ratio(2.60±0.18mg/g vs. 2.84±0.20, $p<0.05$), decreased ventricular stiffness modulus(7.24±0.61 vs. 8.28±0.57, $p<0.005$), increased mean compliance(9.71±0.75 l/mmHg vs. 7.55±0.67, $p<0.0001$), and decreased fibrosis extent(0.82±1.49% vs. 5.53±5.33, $p<0.01$).

*본 연구는 1995년도 한국학술진흥재단 공모과제 연구비 보조에 의한것임.

Conclusion : These findings suggest that captopril increases the compliance of nontransmurally-infarcted left ventricle at least partly by the suppression of fibrosis, in contrast with previous findings that captopril decreased the passive compliance of transmurally-infarcted ventricle.

KEY WORDS : Nontransmural myocardial infarction · Captopril · Compliance · Fibrosis · Reperfusion.

서 론

심근경색 후의 심실 재형성은 심실의 기능에 영향을 미치는 심실의 크기, 모양, 구조 및 간질 조직의 변화를 수반한다. 심근경색 후에 captopril 등을 사용한 지속적인 안지오텐신 전환효소(angiotensin converting enzyme, ACE)의 억제는 재형성에 동반되는 심실의 확장을 감소시키며 환자의 예후에 긍정적인 효과를 보임이 이미 알려져 있다. 그러나 경색후 좌심실의 재형성에 관한 종래의 연구들은 주로 좌심실 용적이나 심근세포의 변화를 관찰하였으나 심근내 간질조직의 변화에 대해선 연구도 드물고 아직 정립되어 있지 않다.

심실을 구성하는 collagen network은 심실의 골격과 구조를 유지하는 데에 매우 중요한 역할을 한다. 이 collagen의 양이 과다해지는 상태가 되면 심근세포의 entrapment가 증가하고, 전기적 분산(electrical dispersion)을 유발시키며, 이완기 심근 경직도(stiffness)를 증가시킨다[1]. 순환 angiotensin II 혹은 aldosterone의 level이 상승하면 좌, 우심실 모두에서 심근내 관동맥 혈관변연의 섬유화와 간질(interstitium)의 섬유화가 일어나며[1], 성인 백서의 심장 섬유아세포를 배양해 보면, angiotensin II와 aldosterone이 각각 농도에 비례하여, 총 단백질 합성량에 비해 상대적으로, collagen 합성을 증강시킴을 알 수 있으며, 이러한 증강은 각각의 수용체에 대한 길항제를 사용함으로써 예방할 수 있음이 보고된 바 있다[2]. 또한 백서의 좌관동맥을 결찰하여 심근경색을 만들면, 경색 7일 후에 경색부위와 우심실, 심실중격, 심외막의 섬유조직에서 fibrillar collagen 및 ACE를 검출할 수 있다[3].

Captopril은 실험적인 경벽성 심근경색 모델에서 심실의 크기와 심실 유순도(compliance)를 감소시킴이 보고된 바 있으나[4], 비경벽성 심근경색후의 좌심실에서 심실의 유순도를 관찰한 연구는 아직 없으며 급성 심근경색후 혈전용해요법 및 혈관성형술(PTCA)이 보편화된 이후 비경벽성 심근경색이 증가하고 있음에 비추어 비경벽성 심근경색후의 좌심실 재형성에 대한 연구의 중요성이 보다 커지고 있다. 이에 저자들은 백서를 이용한 급성 비경벽성 심근경색후 전환효소억제제인 captopril이 좌심실의 심근내 간질조직의 변화 및 좌심실의 유순도에 미치는 영향을 평가하고자 본 연구를 실시하였다.

연 구 방 법

1. 실험동물 모델 및 수술적 준비

암컷의 백서(Sprague-Dawley rat, 체중 200~250g)에 혼합한 마취용액(ketamine hydrochloride 100mg/kg body weight, xylazine 10mg/kg, morphine sulfate 5mg/kg)을 복강내주사하여 전신마취시켰다. 실험동물의 체중을 측정한 다음 보온이 되는 수술대 위에 눕힌 후 삽관(endotracheal intubation)하고, 소동물용 인공호흡기(model 683, Harvard Apparatus)를 이용하여 일회 호흡량 1.5cc, 분당 75회로 양압 인공호흡시켰다. 좌측 제4늑간에서 흉곽절개술을 실시하여 흉강내로 들어간 다음 심외막을 절개하였다. 좌측 관동맥이 주행하는 우심실 유출로와 좌심방이(left atrial appendage) 사이의 심근(좌관동맥을 포함한)을 6-0 silk로 묶어 좌관동맥을 결찰하였다. 비경벽성 심근경색을 만들기 위해 결찰한지 45분후 실을 잘라서 관동맥을 재관류시켰으며 이때 재관류를 효과적으로 일으키고 주위 조직의 손상을 예방하기 위해, 결찰시 작은 스폰지를 심근과 함께 결찰하였고, 재관류시 이를 잘라 주위 심근과 관동맥의 손상을 줄였다. 재관류의 확인은 실을 자른 뒤 심근의 명백한 색조 변화나 재관류 부정맥의 출현 여부로 판정하였다. 이어 흉곽을 차례로 봉합하고 흉곽내 공기를 흡인한 뒤 피부를 봉합하고 실험동물을 소생시켰다.

2. 실험 계획

수술후 백서는 크기에 따라 사육 상자 하나에 2~3

마리씩 넣은 다음 물과 표준 사료를 마음대로 먹이고, 12시간의 낮과 밤의 주기를 유지하는 장소에서 사육하였다. 수술 즉 심근경색 5일 후에 무작위로 대조군과 ACE 억제제 투여군으로 나누어 분류하였다. ACE 억제제 투여군은 captopril을 2g/l의 농도로 물에 희석하여 마음껏 복용할 수 있게 하였고, 일주일에 3회 물병을 교체하면서 복용량을 점검하였다.

3. 실험동물 사후 심장의 절제

투약 21일후 백서를 전술한 방법으로 마취시켰다. 흉곽을 절개한 다음 2mol/l의 KCl 용액을 좌심방 및 우심방에 직접 주사하여 이완기에서 심정지시킨 후 심장을 절제하였다.

4. 압력-용적 곡선의 측정

좌심실용 풍선은 polypropylene membrane을 사용하여 좌심실 내강의 모양에 맞도록 제작하였다. 풍선은 좌심실에 부하를 가하는 동안 들어가는 최대 용적보다 풍선 자체물질에 인장력이 발휘되도록 하는 용적이 더 크도록 충분히 크게 제작하였다. 좌심방을 제거한 후 승모판구를 통해 풍선을 삽입한 다음, 풍선이 좌심실내에 있도록 유지하기 위하여 6-0 silk로 승모판구 주위를 따라 purse-string suture를 하였다. 풍선 내부는 물로 채웠으며, 이를 압력 변환기(transducer) 및 infusion pump에 연결하였다. 압력-용적 곡선을 얻기 위해, 좌심실의 압력이 40mmHg가 될 때까지 3ml/min의 속도로 풍선을 부풀렸다. 기록은 Polygraphs model 7(Grass Instruments)을 사용하였고, 기록하는 용지의 속도는 10mm/s로 하였다. 압력-용적 곡선의 기록은 각 심장별로 3회씩 시행하였으며, 재현성이 있었다.

심실압 5~30mmHg 범위에서의 평균 유순도(C)를 계산하였으며, 압력-용적 곡선의 각 부위별, 즉 심실압 5~10mmHg, 10~20mmHg, 20~30mmHg 범위에서의 각각의 유순도(C_1, C_2, C_3)도 계산하였다. 또한 압력-용적 곡선으로부터 얻은 자료를 지수함수($P=P_0^{kV}$)에 적합화하여 경직도율(stiffness modulus, k)을 계산하였다(k : 심실압 5~30mmHg, k_1 : 심실압 5~10 mmHg, k_2 : 심실압 10~20mmHg, k_3 : 심실압 20~30 mmHg에서의 평균 경직도율).

5. 조직학적 표본의 제작

압력-용적 곡선을 기록한 후, 좌심실을 10% phosphate-buffered formalin으로 고정시키고, 질량을 측정하였다. Paraffin에 embedding 시킨 다음, 유두근 level에서 4㎛의 두께로 횡단면(transverse) section을 하고, 섬유화에 따른 collagen 관찰에 용이하도록 Masson's trichrome 염색을 하였다. 심근경색의 크기는 기존의 방법[5]으로 측정하였으며, 각군의 심장에서 경색의 크기는 유사하였다.

6. 현미경 영상의 분석

심근 조직의 slide는 400배의 광학 현미경으로 관찰하였다. 현미경에 장착한 color video camera를 통해, 심근경색 변연부에서 무작위적으로 각 slide 당 10개의 color 영상을 얻었다. 이 영상들을 24 bit의 RGB 영상으로 전환시킨 다음, 각 영상내에서 섬유화된 부분(Masson's trichrome 염색에서 푸르게 염색된 부분)이 차지하는 상대 면적을 다음과 같은 방법으로 구하였다. R(red), G(green), B(blue) 각각의 색상도 범위가 0~255일 때, 영상을 구성하는 각 pixel들 중에서 R, G, B값이 각각 R<70, G<50, B>10의 세조건을 모두 만족시키는 pixel의 수를 계산하여, 이 수치를 영상을 구성하는 전체 pixel의 수로 나누어 얻어진 값을 상대 면적으로 하였다(Fig. 1). 상기 조건은 pixel counting process의 전후 영상을 비교하였을 때, 가장 섬유화된 부분을 정확히 찾아낼 수 있었던 조건으로, 인위적인 것이다.

7. 통 계

모든 자료는 평균과 표준편차로 표시하였으며 각군간의 비교는 Student t-test를 사용하였고 p value가 0.05 미만이면 통계적 유의성을 인정하였다.

연 구 결 과

총 20마리의 실험동물이 수술을 받았으며 그중 2마리는 수술 후 12시간 내에 사망하였고, 2마리(각 군별로 1마리씩)는 조직 검사 결과 경벽성 심근경색을 갖고있어 제외하였으며 나머지 16마리(각 군별로 8마리)의 결과를 분석에 이용하였다.

1. Captopril이 심근의 질량에 미치는 영향

각 군별 체중, 좌심실 질량 및 이를 체중으로 보정한 값들은 Table 1에서 보는 바와 같다. 각 군별 심실

질량은 captopril 투여군에서 낮았지만, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 체중으로 보정한 심실의 질량은 유의하게 captopril 투여군에서 낮았다 (2.60±0.18mg/g vs. 2.84±0.20, $p<0.05$).

2. 압력-용적 곡선

좌심실의 유순도 및 경직도율에 대한 측정 및 계산 결과는 Table 2에 요약해 놓았다. 대조군에 비해 captopril 투여군은 평균 유순도가 유의하게 높았다(9.71

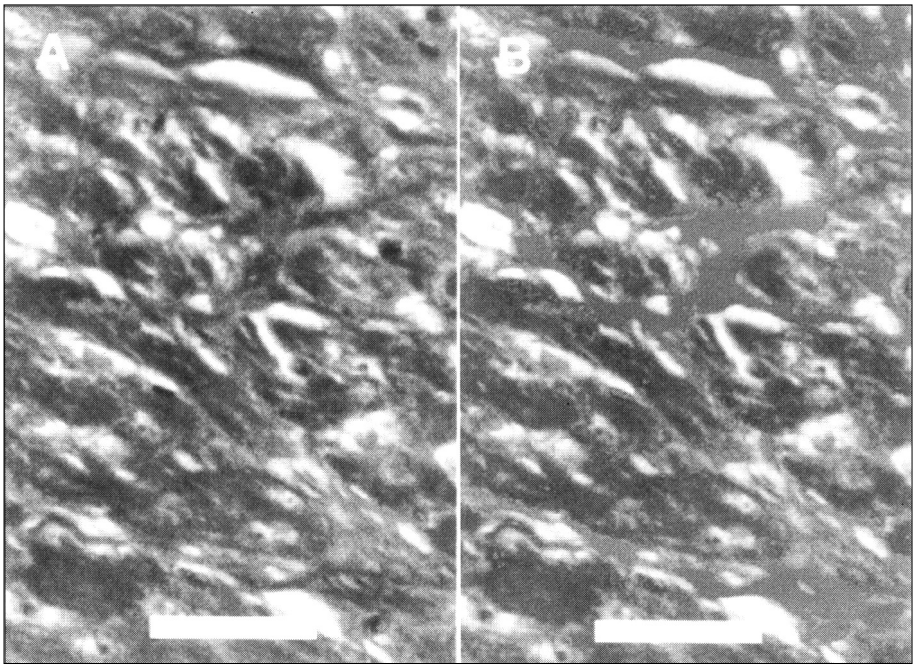

Fig. 1. A : Converted 24-bit RGB image of a sample section stained with Masson's trichrome ; B : Analyzed image.

Table 1. Body weights, left ventricular weights and normalized ventricular weights by body weights

	Untreated	Treated	p-value
Body weight(g)	249±30.7	250±24.0	0.901
LV weight(mg)	701±59.6	650±69.1	0.137
LV/body weight(mg/g)	2.84±0.195	2.60±0.183	0.026

Table 2. Compliance and stiffness data. Overall mean compliance(C) between 5 and 30mmHg of the ventricular pressure was calculated, and C_1, C_2, and C_3 also in the each segments of the pressure-volume curve(5 - 10, 10 - 20, and 20 - 30mmHg of pressure, respectively). The pressure-volume data were fitted to the exponential function, $P=P_0e^{kV}$, to derive the stiffness modulus(k) : k(5 - 30mmHg, the overall chamber stiffness modulus), k_1(5 - 10mmHg), k_2(10 - 20mmHg), and k_3(20 - 30mmHg)

	Untreated	Treated	p-value
C, overall mean compliance(l/mmHg)	7.55±0.674	9.71±0.749	<0.001
C_1 (5 - 10mmHg)	13.6±2.88	14.4±2.77	0.604
C_2 (10 - 20mmHg)	8.60±1.09	10.3±1.56	0.027
C_3 (20 - 30mmHg)	5.91±0.710	10.7±11.9	0.276
k, overall stiffness modulus	8.28±0.572	7.24±0.608	0.003
k_1 (5 - 10mmHg)	10.6±2.33	9.95±2.12	0.599
k_2 (10 - 20mmHg)	8.17±0.997	6.96±1.02	0.030
k_3 (20 - 30mmHg)	6.71±1.01	6.11±1.34	0.330

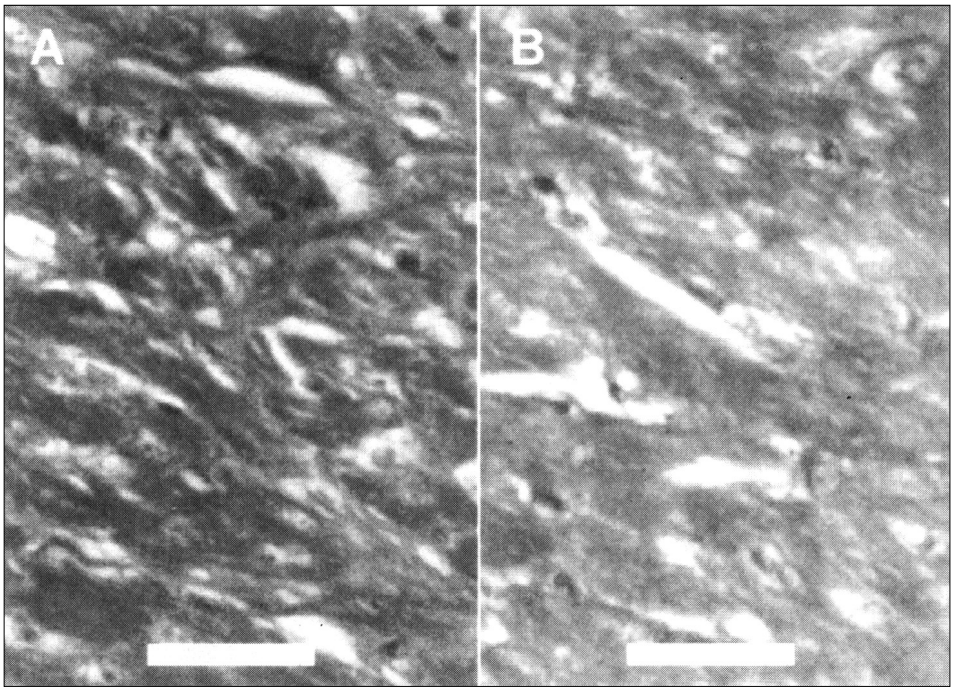

Fig. 2. Pre-processing images(Masson's trichrome stain) of the myocardium in peri-infarcted region ; A, untreated group ; B, captopril-treated.

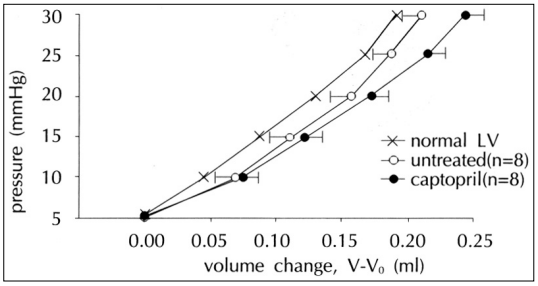

Fig. 3. Cross(×) indicates passive pressure-volume curve of normal left ventricle ; open circle(○), LV of untreated group ; closed circle(●), LV of captopril-treated group. Volume change means $V-V_0$(V_0 : initial volume).

±0.75 μl/mmHg vs. 7.55±0.67, p<0.001). 심실압 구간별 분석에서는 10~20mmHg에서의 평균 유순도(C_2)가 차이를 보였다.

또한 좌심실 경직도율이 captopril 투여군에서 유의하게 감소함을 관찰할 수 있었다(7.24±0.61 vs. 8.28 ±0.57, p<0.005). 구간별 분석에서 경직도율 역시 10~20mmHg 범위(k_2)에서 유의한 차이를 보였다.

3. Captopril이 섬유화에 미치는 영향

섬유화된 부분은 현미경 영상을 변환시킨 24 bit 영상을 구성하는 각 pixel들 중에서 R, G, B값이 R<70, G<50, B>10의 세조건을 동시에 모두 만족시키는 pixel로 정하였다. 이러한 threshold를 갖는 영상을 재구성하여 보았을 때, pixel counting process 전의 원래 영상과 우수한 상관 관계를 가짐을 알 수 있다(Fig. 1). Fig. 2에서는 전형적인 대조군과 captopril 투여군의 현미경 영상을 보여주고 있다. 섬유화의 정도[={R<70, G<50, B>10을 동시에 모두 만족시키는 pixel의 수}/{영상을 구성하는 pixel의 총수}×100(%)]는 captopril 투여군이 대조군에 비해 유의하게 낮았다(0.82 ±1.49% vs. 5.53±5.33, p<0.01).

고 안

본 연구에서는 경벽성 심근경색에서 captopril이 좌심실의 유순도를 감소시킨다는 종래의 보고[4]와는 정반대로, 비경벽성 심근경색후의 3주간 투여한 captopril은 심근경색부위 주변의 섬유화를 억제함과 동시에 좌심실의 유순도를 증가시킴을 보여주었다. 심근경색 후 좌심실의 유순도는 심실의 기능 뿐 아니라 장기적인 예후와도 관련이 있는 바 이러한 관점에서 본 연구 결과

의 해석에는 다음과 같은 점들의 고려가 필요할 것이다.

1. 전환효소억제제와 심실 재형성

심박출량의 유지를 위해 심근경색 후에 일어나는 일련의 대표적인 보상기전들은 교감신경계의 항진, renin-angiotensin계의 활성화, 생존 심근의 수축력 증가, 심실 확장에 의한 전부하(preload) 예비력(reserve)의 사용등이다[4,6]. 잘 알려져 있는 바와 같이 이러한 보상 기전은 심실의 수축기능을 어느 정도 정상화시키는 데에 기여하지만, 심실벽의 stress를 증가시키며, 심실의 확장을 조장하게 된다. 심근경색 후 수 시간 내지 수 일이면 이러한 심실의 확장을 경색 부위에서 관찰할 수 있다[7]. 경색 부위 심근의 thinning과 lengthening의 과정은 적어도 첫 1~3주 동안은 지속되며, 6주정도는 경과하여야 완성되는 것으로 보인다. 비경색 부위 심근의 비후는 적어도 부분적으로는 심근벽 stress의 증가에 기인한 것으로, 국소적 및 전반적인 심실의 확장에 비해서는 상당히 나중에 일어나는 보상과정이다. 이와 같은 비후 과정만으로는 심실벽 stress의 분포를 정상화하는 데에 역부족이며, 결국은 심실 확장에 추가적으로 기여하게 된다[7]. 심근경색 후에 발생하는 이러한 역동적인 좌심실의 구조적인 변화는 환자의 생존에 영향을 미치는 중요한 변수로 알려져 있다[8].

전환효소억제제는 백서[4]와 잡견[9]의 실험적 모델 및 사람[10]에서, 심근경색 후 지속적인 심실 확장을 억제함이 입증된 바 있으며, 환자의 장기 생존에도 좋은 영향을 준다[11]. 전환효소억제제의 이러한 효과는 전부하 및 후부하의 감소와 neurohumoral activation의 억제 등에 기인한다고 생각되고 있다[10].

백서의 경우 심근경색 후 심근세포, 특히 경색 부위의 심근세포에서 심장 ACE level이 증가함이 보고된 바 있다[12]. 아직까지 ACE가 경색 후 심실 재형성에서 갖는 실질적인 역할이 모두 밝혀진 것은 아니지만, 전술한 바와 같은 결과는 ACE 억제제의 심장 보호 효과가 어느 정도는 국소 ACE인 심장 ACE의 억제에 기인할 것을 시사하는 것이다.

Pfeffer 등은 백서의 급성 심근경색 모델을 통해 경색 후 심실의 확장은 심실 유순도의 증가를 동반한다는 연구 결과를 발표하였다[4,13]. 또한 이들 연구에서 captopril의 사용이 심실 확장을 유의하게 감소시켜 주었으며, 심실 유순도의 상대적인 감소도 일으킴을 확인하였다. Captopril이 심실 재형성에 미치는 효과는 심근경색 모델 뿐만 아니라 심근 재관류 모델에서도 입증된 바 있다. 백서의 관동맥을 2시간 동안 결찰 후 재개통시켜 주었을 때, captopril의 투여는 혈역학적인 호전과 좌심실 확장의 감소 및 좌우심실 질량 증가의 감소를 유도하였다[14]. 그러나 백서에서 비경벽성 심근경색후 3주간 captopril을 투여한 실험에서 captopril이 좌심실의 질량은 감소시키나 동일한 좌심실내강압으로 고정한 좌심실 면적을 증가시켰다는 보고는 전환효소억제제의 효과는 혈역학적인 부하의 정도에 따라 상이할 수 있음을 시사한다[34].

심근경색과 같은 심근에 대한 stress 상황은 심근세포의 길이를 늘리는 방향으로 작용하게 된다. 이때 심근세포의 단면적은 증가하지 않으며, 따라서 각 심근세포의 길이/너비의 비는 증가하게 된다[15]. 이러한 변형에는 유전자 수준에서의 관여가 있을 것으로 생각된다[15]. 길이/너비의 비가 큰 심근세포는 인간을 비롯하여 각종 동물들의 신생아 발달 단계의 초기에 볼 수 있으며, 확장형 심부전이 있는 심장에서 관찰되는 소견이다[17]. 심근의 이러한 형태학적인 변화는 심실 반경/심실벽 두께 비의 증가로 인한 심실 벽 stress를 증가시킴과 동시에 심근세포의 수축능력을 감소시켜 궁극적으로 심실을 점진적으로 확장시킨다.

2. 비경벽성 심근경색에서의 captopril과 심실 재형성

비경벽성 심근경색은 막혔던 관동맥의 재관류에 의해 생길 수 있으며, 심실 재형성의 과정을 거친 후에는 경벽성 심근경색의 경우와는 다른 심실의 형태를 갖게 된다. 국소적인 심근 용적의 상실과 벽 stress의 증가는 finite element법에 의해서도 증명된 바 있다[18]. 이러한 변화는 비경벽성 심근경색이 경벽성 심근경색과는 물리적 및 혈역학적 요소의 변화가 다르기 때문에 나타나는 현상으로 생각된다.

심실의 유순도를 결정하는 요소로는 두 개의 변수가 가장 중요하다. 한가지는 심실의 직경이다. 일반적으로 captopril은(경벽성) 심근경색 후 일어나는 심실의 확장을 감소시켜주는 것으로 알려져 있다[10]. 두 번째 변수는 심실의 벽두께이다. Captopril은 경색 후 재형성에 의한 심근 비후를 감소시키는 것으로 알려져 있다. Captopril은 위의 두 변수를 주로 다음과 같은 기전,

즉 (1) 전부하 및 후부하의 감소와 (2) 심근 비후의 억제에 의해서 변화시키는 것으로 보인다. 전, 후부하의 감소는 혈역학적인 개선을 가져오므로 심실의 확장을 감소시키게 된다. 심근 비후의 억제 역시 확장을 막아주지만, 과도한 억제는 심실 벽 stress의 증가로 인해 오히려 심실 확장을 조장하는 쪽으로 작용할 수 있게 된다. 따라서, 이러한 조건들의 균형이 총체적으로 심실의 물리적인 성질을 결정하게 되는 것이다.

본 연구에서는 captopril을 투여한 군에서 대조군에 비해 유의한 정도로 체중으로 보정한 심실 질량이 감소함을 보였다. 이는 captopril에 의한 심실 재형성 과정의 변화에 기인하는 것이다. 또한 captopril은 비경벽성 심근경색 모델에서 좌심실의 직경을 증가시키고, 벽 두께를 감소시킴을 저자들은 발표한 바 있다[35]. 이는 비경벽성 심근경색에 미치는 captopril의 효과 중 비후의 억제에 의한 효과가 전, 후부하의 감소에 의한 혈역학적인 개선의 효과보다 크기 때문에 나타난 결과로 추정할 수 있다. 따라서 비경벽성 심근경색후 captopril의 투여는 심근 비후를 억제하고 나아가 좌심실 벽두께를 감소시켜 심실의 유순도 증가에 기여하였으리라 생각된다. Captopril 투여군에서 좌심실 유순도의 증가에 기여한 좌심실 벽두께의 감소 원인으로 심근세포 비후 억제가 주된 역할을 하였으리라 추정되나 경벽성 심근경색후 관찰되는 심근세포의 미끄러짐 현상도 동반되었을 가능성이 있다. 그러나 본 연구의 실험모델이 심각한 혈역학적 장애를 동반하지 않는 점을 고려할 때 심근비후 억제에 의할 가능성이 가장 높다. 심근세포의 크기나 용적을 측정한 추후 연구가 필요할 것이며 심근세포간 미세 섬유 조직의 변화에 대한 연구도 필요하리라 생각된다.

3. 섬유화와 전환효소억제제

백서의 실험적 고혈압 모델에서, 심근세포의 비후는 심실의 부하에 주로 관계되는 반면, 순환 angiotensin II 및 aldosterone은 좌, 우심실의 collagen 축적을 조절함이 밝혀진 바 있다[19]. 이러한 관점에서, 경색 후 심근 조직내에서 일어나는 섬유화와 전환효소와 관련이 있으며 전환효소억제제 투여로 심근조직의 섬유화를 억제할 수 있는 이론적 근거가 된다. Captopril[20] 뿐만 아니라 다른 ACE 억제제들[21]과 angiotensin II 수용체 억제제[22,23] 역시 심근경색 모델에서 심근의 collagen 양을 감소시킴이 증명되었다.

그러나 Jugdutt 등[24]은 잡견을 대상으로 한 실험에서 전벽(anterior wall) 심근경색의 회복기에, 혈압을 낮추지 않을 정도 용량의 enalapril을 지속적으로 투여시 좌심실 전부하의 지속적인 감소를 얻을 수 있었고 이러한 이완기 부하 감소는 심실 재형성 관련 요소의 억제와 관계가 있었음을 밝힘으로써 비록 ACE 억제제가 경색 부위의 collagen 양을 낮춰주고 scar topography를 변화시켜 주지만, 이러한 효과는 재형성 과정 전체를 두고 보았을 때에 큰 역할을 하지 못하였으며 전부하의 감소가 재형성 과정을 억제하는 데에 더 중요하다고 주장하였으나 실험 방법이나 대상이 달라 본 연구의 결과와 직접 비교하기는 곤란하다.

본 연구에서는 비경벽성 심근경색후 3주간의 captopril 투여로 경색변연부위의 섬유화 억제가 증명되었다. 이런 현상은 captopril을 투여받은 군에서 심실의 경직도가 감소되어 있고 심실의 유순도가 증가하는데 적어도 부분적으로는 기여하였으리라 추정할 수 있다.

4. 임상적 적용

심근경색이 있는 환자에서 혈전 용해술이나 관동맥성형술에 의한 관동맥의 재관류는 심근의 괴사를 최소화시키고, 생존율을 증가시켜 줄 수 있는 가장 효과적인 방법이다. 따라서, 비경벽성 심근경색의 중요도가 현재와 같은 재관류의 시대에 증가하는 것은 당연한 일이다. 또한 경색 후 재관류된 심근 즉, 비경벽성 심근경색을 갖게 된 환자에서도 전환효소억제제의 투여가 경벽성 심근경색 환자에서와 같은 효과를 나타낼지 아직 정립된 바 없어 향후 연구가 필요한 분야라 하겠다.

5. 본 연구의 제한점

전환효소억제제의 효과는 여러 대형 연구에서 평가되었다. 물론 이들 연구가 치료의 적응, 치료 개시 시점 및 치료 기간 등의 면에서 어느 정도 차이가 있었지만, 그럼에도 불구하고 위험도의 감소라는 결과를 다음과 같은 연구들에서 공통적으로 내고 있다 : SAVE (사용 약제 : captopril ; 치료 개시 시점 : 경색 후 3~16일, 평균 11일 ; 42개월간 추적 관찰)[10], AIRE(ramipril ; 3~10일, 평균 5일 ; 15개월간 추적 관찰)[25], GISSI-3(lisinopril ; 24시간 이내 ; 6주간 추적 관찰)[26]. 단 예외적인 연구도 있다 : CONSENSUS II(enalapril ; 즉시, 평균 15시간 ; 6개월간 추적 관찰)[27].

실험적인 관동맥 결찰 모델에서도, 전환효소억제제를 경색후 즉시 투여하였을 때에도 심실 재형성에 좋은 결과를 보고하고 있다[14]. 본 연구에서 전환효소억제제의 투여 개시를 심근경색 후 5일에 한하였으며, 경색 후 즉시 투여에 대해서는 평가하지 않았다. 또 백서의 심근경색의 치유가 약 3주에 완료되므로 치료후 3주후의 결과만을 관찰하여 보다 장기적인 투여로 다른 결과를 보일 가능성을 배제할 수는 없다. 향후 전환효소억제제의 투여 시점, 투여 기간 및 용량 등에 대한 평가가 필요하리하 생각된다.

1987년에 White 등은 경색 후 심실의 크기가 매우 중요한 예후 인자임을 보고한 바 있다[28]. 이 연구에서는 심장사의 위험을 예측할 수 있는 인자로 수축기말 좌심실 용적, 이완기말 용적 및 구혈율이 차례로 제시되었다. 본 연구에서 관찰한 좌심실의 수동적 이완기 유순도는 그 자체로는 심근경색후의 예후 판정에 사용할 수 없으며 따라서, 본 연구의 결과 - 비경벽성 심근경색에서 captopril의 투여가 심실의 수동적 이완기 유순도를 증가시킨다 - 만으로 비경벽성 심근경색에서 전환효소억제제 치료가 득이되는지, 실이 되는지를 평가할 수는 없다. 최근, 백서에서의 경흉부 심초음파도의 유용성이 많은 연구들에서 증명되고 있다[29-32]. 따라서, 현재의 자료에 심초음파도를 이용한 좌심실 기능이나 용적에 대한 in vivo 변수들에 대한 연구가 이루어지면, 비경벽성 심근경색을 가진 심실에 대한 전환효소억제제의 기전을 이해하는 데에 도움이 될 것이다.

심근경색 후 심장 renin-angiotensin계의 변화를 관찰한 연구 중, Lindpainter 등[33]이 발표한 바에 의하면, 심근경색 5일후에, 비경색부위의 심근에서 angiotensinogen mRNA의 level이 유의하게 증가하였으며, 25일 후에는 다시 정상으로 변하였다는 보고로 미루어 경색후 심근에서의 renin-angiotensin 계의 변화가 중요한 역할을 하리라 생각된다. 전환효소억제제가 심근에서의 angiotensinogen 유전자 발현에 어떠한 역할을 할지에 대한 연구가 필요하며 이를 통해 전환효소억제제 요법의 효과를 분자 생물학적인 면에서의 근거를 제시할 수 있을 것이다.

요 약

연구목적 :

급성 심근경색후 좌심실의 재형성 과정은 심실의 기능 및 환자의 예후와 밀접한 관련이 있으며, 안지오텐신 전환효소억제제로 그 진행을 억제할 수 있다. 실험적 경벽성 심근경색후 captopril이 심실의 용적과 유순도를 함께 감소시킨다고 보고된 바 있으나, 비경벽성 심근경색에서의 효과는 아직 확실하지 않다.

방 법 :

백서의 좌관동맥을 45분간 결찰후 재관류시켜 비경벽성 심근경색을 만들고, 수술 5일후에 무작위로 captopril을 투약하지 않는 군(n=8)과 투약군(captopril 2g/l drinking water)(n=8)으로 나누었다. 투약 21일후 각 백서의 심장을 이완기에서 심정지시키고, 절제하였다. 심근경색의 크기는 양군에서 유의한 차이가 없었다. 절제된 좌심실의 수동적 압력-용적 곡선을 얻은 후, 압력범위 5~30mmHg에서 경직도율(stiffness modulus) 및 평균 유순도(compliance)를 구하였다. 섬유화의 정도는 Masson trichrome법으로 염색한 심근 절편의 현미경 영상을 정량분석하였다.

성 적 :

Captopril 투약군에서 투약하지 않은 군에 비해, 체중에 대한 좌심실 질량의 감소(2.60±0.18mg/g vs. 2.84±0.20, p<0.05), 좌심실 경직도율의 감소(7.24±0.61 vs. 8.28±0.57, p<0.005), 평균 유순도의 증가(9.71±0.75 μl/mmHg vs. 7.55±0.67, p<0.0001), 및 섬유화의 감소(0.82±1.49% vs. 5.53±5.33, p<0.01)를 보였다.

결 론 :

경벽성 심근경색에서의 결과와 상반되게 급성 비경벽성 심근경색후 3주간의 captopril 투여는 좌심실의 유순도를 증가시켰으며 이는 captopril에 의한 심근내 섬유화 억제에 일부 기인하리라 생각된다.

References

1) Weber KT, Sun Y, Tyagi SC, Cleutjens JPM : *Collagen network of the myocardium : function, structural remodeling and regulatory mechanisms. J Mol Cell Cardiol 26 : 279-292, 1994*
2) Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT : *Collagen metabolism in cultured adult cardiac fibroblasts : response to angiotensin II and aldosterone. J Mol Cell Cardiol 26 : 809-820, 1994*
3) Sun Y, Cleutjens JPM, Diaz-Arias AA, Weber KT : *Cardiac angiotensin converting enzyme and myocardial fibr-*

osis in the rat. Cardiovasc Res 28：1423-1432, 1994

4) Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E：*Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle on the rat. Circ Res 57：84-95, 1985*
5) Oh B-H, Ono S, Rockman HA, Ross J Jr：*Myocardial hypertrophy in the ischemic zone induced by exercise in rats after coronary reperfusion. Circulation 87：598-607, 1993*
6) Donohue TJ, Kern MJ：*Geometric adaptation to afterload reduction：understanding left ventricular remodeling after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 19：722-723, 1992*
7) Rumberger JA：*Ventricular dilatation and remodeling after myocardial infarction. Mayo Clin Proc 69：664-674, 1994*
8) Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM：*Prognosis after initial myocardial infarction：the Framingham study. Am J Cardiol 44：53-59, 1979*
9) Jugdutt BI, Schwarz-Michorowski BL, Khan MI：*Effect of long-term captopril therapy on left ventricular remodeling and function during healing and canine myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 19：713-721, 1992*
10) Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E：*Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. N Engl J Med 319：80-86, 1988*
11) Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al：*On behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 327：669-677, 1992*
12) Johnston CI, Mooser V, Sun Y, Fabris B：*Changes in cardiac angiotensin converting enzyme after myocardial infarction and hypertrophy in rats. Clin Exp Pharmacol Physiol 18：107-110, 1991*
13) Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ, Braunwald E：*Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction. Am J Physiol 260：H1406-H1414, 1991*
14) Jain P, Korlipara G, Mallavarapu C, Sikand V, Lillis O, Cohn PF：*Effects of captopril therapy after late reperfusion on left ventricular remodeling after experimental myocardial infarction. Am Heart J 127：756-763, 1994*
15) Gerdes AM, Capasso AM：*Structural remodeling and mechanical dysfunction of cardiac myocytes in heart failure. J Mol Cell Cardiol 27：849-856, 1995*
16) Alvarez ML, Clark LC, Moore JA, Morales MC, Gerdes AM：*Effects of prenatal alcohol exposure on the dimensions and binucleation of cardiac myocytes in neonatal and weaning rats. J Teratol 44：395-404, 1991*
17) Gerdes AM, Kellerman SE, Moore JA, Clark LC, Reaves PY, Malec KB, Muffly KE, Mc Keown PP, Schoken DD：*Structural remodeling of cardiac myocytes from patients with chronic ischemic heart disease. Circulation 86：426-430, 1992*
18) Ono S, Waldman LK, Yamashita H, Covell JW, Ross J Jr：*Effect of coronary artery reperfusion on transmural myocardial remodeling in dogs. Circula-tion 91：1143-1153, 1995*
19) Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT：*Remodeling of the right and left ventricles in experimental hypertension. Circ Res 67：1355-1364, 1990*
20) van Krimpen C, Schoemaker RG, Cleutjens JPM：*Angiotensin I converting enzyme inhibitors and cardiac remodeling. Basic Res Cardiol 86：149-155, 1991*
21) Michel JB, Lattion AL, Salzmann JL：*Hormonal and cardiac effects of converting enzyme inhibition in rat myocardial infarction. Circ Res 62：641-650, 1988*
22) Smits JFM, van Krimpen C, Shoemaker RG, Cleutjens JPM, Daemen MJAP：*Angiotensin II receptor blockade after myocardial infarction in rats：effects on hemodynamics, myocardial DNA synthesis, and interstitial collagen content. J Cardiovasc Pharmacol 20：772-778, 1992*
23) Schieffer B, Wirger A, Meybrunn M, Seitz S, Holtz J, Riede UN, Drexler H：*Comparative effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling after myocardial infarction in the rat. Circulation 89：22 73-2282, 1994*
24) Jugdutt BI, Khan MI, Jugdutt SJ, Blinston GE：*Effect of enalapril on ventricular remodeling and function during healing after anterior myocardial infarction in the dog. Circulation 91：802-812, 1995*
25) The Acute Infarction Ramipril Efficacy（AIRE）Investigators：*Effects of ramipril on mortality and morbidity or survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 342：821-828, 1993*
26) Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarcto Miocardico（GISSI）-3 Investigators：*GISSI-3：Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 343：1115-1122, 1994*
27) Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H（on behalf of the CONSENSUS II Study Group）：*Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction：results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENS-US II). N Engl J Med 327：678-684, 1992*
28) White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ：*Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. Circulation 76：44-51, 1987*
29) Pawlush DG, Moore RL, Musch TI, Davidson WR Jr：*Echocardiographic evaluation of size, function, and mass of normal and hypertrophied rat ventricles. J Appl Physiol 74：2598-2605, 1993*

30) Litwin SE, Katz SE, Morgan JP, Douglas PS : *Serial echocardiographic assessment of left ventricular geometry and function after large myocardial infarction in the rat. Circulation 89 : 345-354, 1994*
31) Litwin SE, Katz SE, Weinberg EO, Lorell BH, Aurigemma GP, Douglas PS : *Serial echocardiographic-doppler assessment of left ventricular geometry and function in rats with pressure-overload hypertrophy : chronic angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the transition to heart failure. Circulation 91 : 2642-2654, 1995*
32) Gardin J, Siri FM, Kitsis RN, Edwards JG, Leinwand LA : *Echocardiographic assessment of left ventricular mass and systolic function in mice. Circ Res 76 : 907-914, 1995*
33) Lindpainter K, Lu W, Niedermajer N, Schieffer B, Just H, Ganten D, Drexler H : *Selective activation of cardiac angiotensinogen gene expression in post-infarction ventricular remodeling in the rat. J Mol Cell Cardiol 25 : 133-143, 1993*
34) 오병희 · 서정돈 · 이영우 : 관동맥 결찰과 재관류로 유도된 백서의 비경벽성 심근경색 모델에서 변환효소억제제가 좌심실의 재성형에 미치는 영향. 순환기 *25 : 499-509, 1995*