

관동맥 결찰과 재관류로 유도된 백서의 비경벽성 심근경색 모델에서 변환효소억제제가 좌심실의 재성형에 미치는 영향*

서울대학교 의과대학 내과학교실

오병희 · 서정돈 · 이영우

= Abstract =

Effects of Converting Enzyme Inhibitor on the Left Ventricular Remodeling after Coronary Artery Reperfusion in Rats

Byung-Hee Oh, M.D., Jung-Don Seo, M.D., Young-Woo Lee, M.D.

Department of Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Angiotensin converting enzyme inhibitors have been shown to exert favorable effects on the left ventricular remodeling process associated with ventricular dilation after coronary occlusion. However, the effects of such therapy on global and regional left ventricular remodeling after coronary artery reperfusion have not been characterized, nor have such effects been assessed after exercise training.

Methods and Results : Female Sprague-Dawley rats($n=80$) were randomized into 4 groups at 5 days after 45 minutes of left coronary artery occlusion followed by reperfusion. Animals completing the experiment included : Untreated Sedentary group($n=20$), Untreated with Swimming Exercise group($n=21$), Captopril Treated Sedentary group($n=18$) and Captopril Treated with Exercise group($n=21$). At 3 weeks after randomization, global and regional morphologic changes of the left ventricle(LV) were examined from mid-ventricular transverse slices which were perfusion-fixed at a constant aortic pressure of 60mmHg and a left ventricular cavity pressure of 10mmHg. At rest and during exercise, compared to untreated rats, the captopril treated animals showed significantly decreased LV weight/tibial length ratio(LV/TL)($p<0.01$), increased LV cavity area and dimension(both $p<0.01$), decreased total myocardial area and noninfarcted area(both $p<0.001$) and reduced wall thicknesses in the noninfarcted and infarcted regions(both $p<0.001$). Compared to treated and untreated sedentary rats, exercise significantly increased LV/TL($p<0.05$) and epicardial and endocardial areas in the infarcted zone(both $p<0.05$) and decreased transmural area($p<0.01$). Exercise decreased LV cavity area in the captopril treated groups(42.3 ± 10.4 vs. $40.4 \pm 6.0\text{mm}^2$), whereas exercise increased LV cavity area in the untreated groups(33.5 ± 8.9 vs. $39.1 \pm 6.5\text{mm}^2$)($p<0.05$).

Conclusion : These findings provide evidence in rats for exaggerated left ventricular dilation

*이 논문은 1993년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비의 일부 보조에 의하여 연구되었음.

and suppression of compensatory myocardial hypertrophy globally and in the infarct zone with 3 weeks of captopril treatment following coronary artery reperfusion with acute nontransmural myocardial infarction. In addition, the effects of captopril on LV dilation and suppression of global and regional hypertrophic response were partially reversible by swimming exercise.

KEY WORDS : LV remodeling · Converting enzyme inhibitor · Myocardial hypertrophy · Exercise · Coronary reperfusion.

서 론

급성 심근경색증후 좌심실은 수시간에서 수일에 걸쳐 경색 심근의 팽창과 이어 점진적인 좌심실의 확장과 보상성 심근 비후로 특징되는 형태학적 변화를 가져오며 이러한 현상을 심근경색후의 심실의 재성형(remodeling)이라 하고 이러한 재성형 과정의 정도나 진행은 급성심근경색증후 심근의 손실 정도와 보상성 심근비후 사이의 균형에 의해 결정되며 나아가 환자의 장기적 예후와 밀접한 관련이 있다¹⁻⁷⁾. 최근 영구적 관동맥 폐쇄에 의한 실험적 심근경색증후에서나^{4,8,9)} 임상적 급성 심근경색증 후에서¹⁰⁻¹²⁾ 좌심실의 재성형과 장기적인 생존에 유익한 효과가 있음이 알려진 변환효소억제제는 혈역학적 효과 즉, 전부하 및 후부하의 감소가 주된 기전으로 생각되고 있으나^{8,13)} 재성형 과정에서의 정확한 역할에 대해선 아직 확실하지 않다.

최근 angiotensin II¹⁴⁾이나 angiotensinogen¹⁵⁾이 성장인자로 작용함이 알려짐에 따라³¹⁾, 심근 내에도 존재하는 조직 레닌-안지오텐신 계통(tissue renin-angiotensin system)이¹⁶⁾ 심근경색후 좌심실의 재성형과정에 중요한 역할을 하리라 추측되고 있다. 또 한편으로는 변환효소억제제는 신동맥 상부 대동맥을 결찰한 쥐에서 압력부하에 따른 좌심실의 비후를 억제함이 보고된 바 있으나¹⁷⁾ 상행대동맥을 결찰하거나 대동맥궁을 결찰한 실험 쥐에서는 이러한 압력부하 심근비후를 억제하지 못함도 관찰되어^{18,19)} 부하된 압력의 정도에 따라 변환효소억제제의 효과가 다양함을 보여주었다. 그러나 급성심근경색증후의 좌심실 재성형에 있어 생존 심근의 보상성 비후가 전체 또는 국소 좌심실의 기능을 회복시키는 기전이며 아울러 좌심실 확장을 줄이는 기전임을 고려할 때²⁰⁻²²⁾ 변환효소억제제는 혹시 좌심실 재성형에 유리할 수 있는 심근의 보상성 비후를 억제할 수도 있을 가능성이

있다. 또 종래 변환효소억제제의 유익한 효과가 증명되었던 동물 실험은 측부혈관이 거의 없다고 알려진 쥐에서 관동맥을 영구히 결찰 함으로써 완전한 경벽성 심근경색증을 유도하여 실험한 것으로²³⁾ 측부혈관의 분포가 다른 인체에서, 특히 최근에 임상에 이용되고 있는 혈전용해요법을 받은 경우나 자연적으로 재관류되는 경우²⁴⁾와는 직접 비교되어질 수 없다. 더구나 경색후 늦게나마 경색관련 관동맥이 재관류되더라도 좌심실의 재성형은 감소함이 알려지고 있어^{25,26)} 임상적인 상황과 연관이 있는 동물실험 모델의 개발 및 이를 이용한 연구의 필요성이 제시되어왔다.

이에 백서를 이용하여 45분간 관동맥을 결찰한 뒤 재관류시켜 임상적인 상황과 보다 유사한 비경벽성 급성심근경색증 모델을 만들고 비경벽성 심근경색증후의 좌심실의 재성형 과정을 관찰하고 변환효소억제제 투여가 전체 및 국소 좌심실의 재성형에 미치는 영향을 평가하고자 하였으며 동시에 급성심근경색증후 재할 요법으로 널리 이용되는 운동 요법의 효과 및 변환효소억제제와의 복합적 효과를 검토하고자 하였다.

연구내용 및 방법

1. 실험동물 모델

실험동물로는 암컷의 백서(Sprague-Dawley rat, 체중 250~300gm)를 사용하며 우선 복강 내로 미리 혼합된 마취용액(ketamine hydrochloride 100mg/kg body weight, xylazine 10mg/kg, morphine 5mg/kg)을 주사하여 전신마취 시킨 다음 보온이 되는 탁자(수술대)위에 누인 후 기관지를 삽관하고 소동물용 인공호흡기(Harvard 회사제, model 683)를 이용하여 일회 호흡량 1.5cc 전후, 분당 80회 전후로 양압 인공호흡시킨다.

해부용 현미경(dissecting microscope)하에서 제 4

늑간을 절개하여 흉곽 내로 들어간 뒤 심막을 절개한 다음 좌측 관동맥이 주행한다고 추측되는 우심실 유출로와 좌심방이(Left atrial appendage) 사이의 심근(관동맥을 포함한)을 6~0 silk 수술사로 묶음으로서 좌관동맥을 결찰한다. 비경벽성 심근경색증을 만들기 위한 저자의 종래 실험²⁷⁾에서 45간의 결찰이 효과적이었음을 알 수 있었으므로 결찰한 지 45분 후에 결찰된 실을 잘라서 관동맥을 재관류시킨다. 이때 재관류를 효과적으로 일으키고 또 주위 조직의 손상을 예방하기 위해 결찰시 작은 스폰지를 심근과 함께 결찰하고 재관류 시 이를 잘라 주위 심근과 관동맥의 손상을 줄인다.

재관류의 발생 여부는 실을 자른 뒤 심근에 명백한 색조의 변화가 있거나 재관류 부정맥의 출현 여부 중 하나이상 나타나면 효과적인 재관류가 일어난 것으로 판정하였다.

이어 흉곽을 차례로 봉합하고 흉곽내 공기를 흡인 한뒤에 피부를 봉합하고 이어 실험동물을 소생시켰다.

2. 실험 계획

수술후 동물은 크기에 따라 사육 상자 하나에 2~3 마리씩 넣은 다음 물과 표준 사료를 마음대로 먹이며 12시간의 낮과 밤의 주기를 유지하는 장소에서 사육하고 수술 즉 관동맥 재관류시킨지 5일 후에 실험동물을 무작위로 4군으로 나누어 분류하여 변환효소억제제 투여 또는 운동요법의 실시와 같은 다음 단계의 실험을 실시하였다.

제 1 군: 약제(-) 운동(-)

제 2 군: 약제(-) 운동(+)

제 3 군: 약제(+) 운동(-)

제 4 군: 약제(+) 운동(+)

변환효소억제제는 5일 후부터 captopril을 투여하며 2gm/liter의 농도로 물에 희석하여 마음껏 복용할 수 있게 하고 일주일에 3회 물병을 교체하면서 복용량을 점검하였다.

운동 요법은 역시 수술 5일 후부터 수영을 이용하며 실시하며 첫날에는 하루 15분간 시행하고 매일 하루에 5분씩 증가시켜 60분까지 증가시킨 뒤 그후 실험종료시 까지 매일 60분씩 실시하였고 실험동물은 50 cm 깊이의 온수(33~35°C)를 채운 물탱크에서 5~10 마리가 동시에 수영을 할 수 있게 하고 매번 수영이 끝난 후 타월로 말린 다음 사육 상자에 옮겼다.

3. 조직 표본 제작

수술후 26일 즉 intervention 3주 후에 실험 동물을 안락사 시켜 조직학적 표본을 제작하여 좌심실 재성형의 정량적 평가에 사용하였다.

처음과 같은 마취제를 이용하여 마취시킨 다음 인공호흡 하에서 흉곽을 절개하고 포화 KCl용액을 우심방에 주사하여 안락사시킨 다음 재빨리 대동맥과 좌심실 내강으로 관을 삽입하고 좌심실 내강을 10 mmHg의 압력으로 유지시키면서 대동맥을 통해 60 mmHg의 압력으로 10% phosphate buffered formalin을 20~30분간 역행 관류시켜 심근을 고정시키고 이어 심장을 분리하여 10% buffered formalin 용액에 24시간 더 고정시키고 나서 심방과 기타 조직을 제거한 뒤 우심실과 좌심실을 분리하고 각각의 무게를 측정된 뒤 조직 절편을 만들 때까지 다시 formalin 용액에 보관하였다.

각 군간 실험 동물의 몸무게 차이에 따른 심장 무게의 차이에 의한 오차를 줄이기 위해 실험 동물의 장골(tibia)을 해부 분리하여 그 길이를 측정하여 심장무게를 표준화시켰다²⁸⁾.

그후 전체 좌심실을 paraffin에 embedding시킨 다음

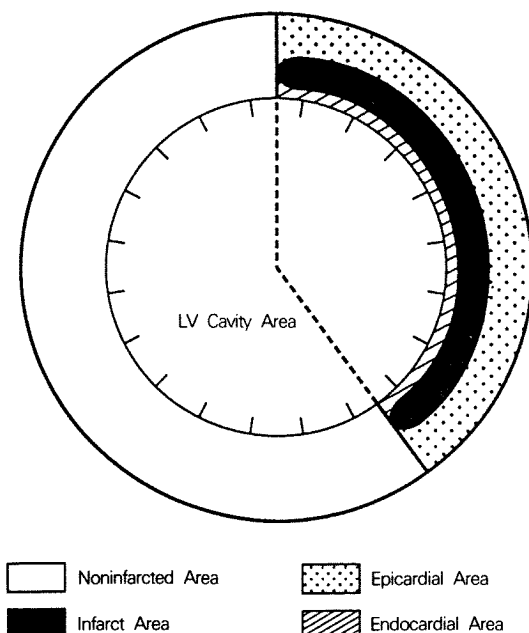


Fig. 1. Schematic representation of the method used to measure the areas and thicknesses of left ventricular(LV) slice.

Table 1. Heart weights and tibial lengths 26 days after coronary occlusion and reperfusion in 4 groups of rats

	Sedentary		Exercise		Statistics(p value)		
	Control (n=20)	Captopril (n=18)	Control (n=21)	Captopril (n=21)	Captopril	Exercise	Interaction
LV(mg)	817 ± 88	692 ± 55*	848 ± 89	760 ± 89 *	<0.001	0.009	0.320
RV(mg)	181 ± 39	155 ± 18 **	182 ± 27	181 ± 32 †	0.044	0.044	0.074
TL(mm)	40.0± 0.6	39.5± 0.7	39.8± 0.9	39.8± 0.9	0.195	0.952	0.211
LV/TL(mg/mm)	20.4± 2.3	17.5± 1.3*	21.3± 2.4	19.1± 2.3 †	<0.001	0.010	0.455
RV/TL(mg/mm)	4.5± 1.0	3.9± 0.5**	4.6± 0.7	4.5± 0.8 †	0.058	0.043	0.101

LV, left ventricular weight ; RV, right ventricular weight ; TL, tibial length ; Untreated, untreated control ; Captopril, captopril treated for 3 weeks(2gm/liter drinking water) ; Exercise, swimming exercise for 3 weeks ; Interaction, interaction of captopril treatment and exercise. All values are mean±SD. Statistics(p values) were obtained using two way ANOVA. Intergroup comparisons were done by Student t-test with Bonferroni correction. *p<0.01, **p<0.05 vs. corresponding untreated control group ; †p<0.05 vs. captopril treated sedentary group.

심첨부부터 기저부쪽으로 25μm의 두께로 transverse section하며 매 40번째 절편 즉 매 1cm 간격의 절편을 mount하여 교원조직을 특별히 잘 관찰할 수 있는 Masson trichrome 염색법으로 슬라이드를 만들었다.

4. 좌심실의 형태학적 분석

Trichrome 염색은 정상심근은 분홍색으로 교원 조직은 푸른색으로 염색시키므로 심근경색에 의한 반흔 조직을 쉽게 구별해줄 수 있다. 좌심실 절편 슬라이드는 두사람의 분석자가 맹검법을 이용하여 독립적으로 분석하며 종래 저자의 실험에서 이와 같은 방법의 신뢰성이 이미 정립된 바 있다²⁷⁾.

슬라이드는 slide projector를 이용하여 투사된 다음 종이 위에 그리고 이어 computerized planimetry를 이용하여 경색부위의 면적(반흔, 심내막하 생존심근 면적, 심외막하 생존심근 면적 포함), 좌심실 내강의 면적, 비경색부위나 경색부위 심근의 평균 두께 등을 측정하였다(Fig. 1). 또 측정된 값에서 % 경색크기, 경벽성(transmurality), 좌심실내 심근벽의 스트레스를 추정해 할 수 있는 좌심실 내강에 대한 경색부위나 비경색부위 심근벽 두께의 비율 등을 계산하였다.

형태학적 분석시 유의한 심근경색을 동반하지 않은 표본이나 실험기간 도중 사망한 예는 분석에서 제외하였다.

5. 통계적 처리

모든 값은 평균과 표준편차로 표시하며 각 군사이의 차이를 검정하고 변화효소억제제나 수영에 의한 운동요법의 영향을 평가하는 데는 2 way analysis of va-

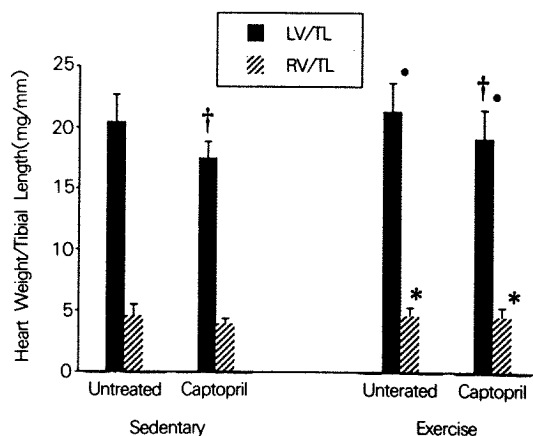


Fig. 2. Left ventricular weight/tibial length(LV/TL) and right ventricular weight/tibial length(RV/TL) ratios in four groups of rats with coronary reperfusion. Captopril decreased LV/TL in sedentary and exercised rats. Exercise increased both LV/TL and RV/TL in untreated and captopril-treated rats. Values are mean±SD. †p<0.001 by ANOVA, captopril-treated vs. untreated groups. ●p<0.05, *p<0.01 by ANOVA, sedentary vs. exercised groups.

riance를 사용하며 p값이 0.05 미만이면 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

조직검사상 유의한 심근경색증이 발견되지 않은 제 1군[약제(-), 운동(-)]의 2예, 제 3군[약제(+), 운동(-)]의 3예 및 제 4군의 [약제(+), 운동(+)]

Table 2. Topographic changes of the left ventricle 26 days after coronary occlusion and reperfusion in 4 groups of rats

	Untreated		Captopril		Statistics(p value)		
	Sedentary (n=20)	Exercise (n=21)	Sedentary (n=18)	Exercise (n=21)	Capto- pril	Exer- cise	Inter- action
LV cavity area(mm ²)	33.5 ± 8.9	39.1 ± 6.5	42.3 ± 10.4**	40.4 ± 6.0	0.007	0.305	0.041
LV dimension(mm)	6.43 ± 0.87	7.01 ± 0.63	7.31 ± 0.96**	7.09 ± 0.58	0.007	0.298	0.022
Total myocardial area(mm ²)	48.6 ± 6.1	50.7 ± 5.1	39.7 ± 5.4*	42.6 ± 6.7*	<0.001	0.064	0.760
Non-inf area(mm ²)	31.3 ± 6.0	30.5 ± 6.2	23.2 ± 5.0*	25.1 ± 6.1**	<0.001	0.632	0.314
Infarcted scar area(mm ²)	6.6 ± 2.2	6.3 ± 1.6	6.6 ± 2.0	6.1 ± 1.6	0.841	0.319	0.821
Epi-inf area(mm ²)	7.5 ± 3.2	9.9 ± 3.5†	7.2 ± 2.3	8.3 ± 2.8	0.145	0.012	0.326
Endo-inf area(mm ²)	3.3 ± 1.2	4.0 ± 1.3	2.8 ± 0.9	3.1 ± 1.3	0.013	0.048	0.508
Epi+endo area(mm ²)	10.8 ± 4.0	13.9 ± 3.8†	10.0 ± 3.0	11.4 ± 3.6	0.045	0.007	0.305
% infarct size(%)	13.8 ± 5.0	12.6 ± 3.6	16.8 ± 5.4	14.5 ± 4.1	0.047	0.610	0.533
Transmurality(%)	38.3 ± 8.6	31.5 ± 7.1†	40.1 ± 9.3	35.7 ± 9.1	0.125	0.005	0.529
Wall thickness							
Noninfarcted wall(mm)	1.95 ± 0.29	1.81 ± 0.23	1.55 ± 0.34*	1.60 ± 0.28**	<0.001	0.455	0.145
Infarct wall(mm)	1.36 ± 0.29	1.51 ± 0.34	1.12 ± 0.29**	1.28 ± 0.33**	0.001	0.033	0.994
LV dimension/Wall thickness ratio							
Non infarcted wall	3.40 ± 0.83	3.95 ± 0.69	4.99 ± 1.43*	4.60 ± 0.95**	<0.001	0.722	0.038
Infarcted wall	4.99 ± 1.55	4.91 ± 1.35	7.05 ± 2.30*	5.94 ± 1.64	<0.001	0.129	0.189

Untreated, untreated control ; Captopril, captopril treated for 3 weeks(2gm/liter drinking water) ; Exercise, swimming exercise for 3 weeks ; Interaction, interaction of captopril treatment and exercise ; LV, left ventricle ; Non-inf area, area of noninfarcted region ; Epi-inf area, epicardial area in the infarcted region ; Endo-inf area, endocardial area in the infarcted region ; Epi+Endo area, sum of epicardial and endocardial areas in the infarcted region. All values are mean ± SD. Statistics(p values) were obtained using two way ANOVA. Intergroup comparisons were done by Student t-test with bonferroni correction. *p<0.01, **p<0.05 vs. corresponding untreated group ; †p<0.05 vs. untreated sedentary group.

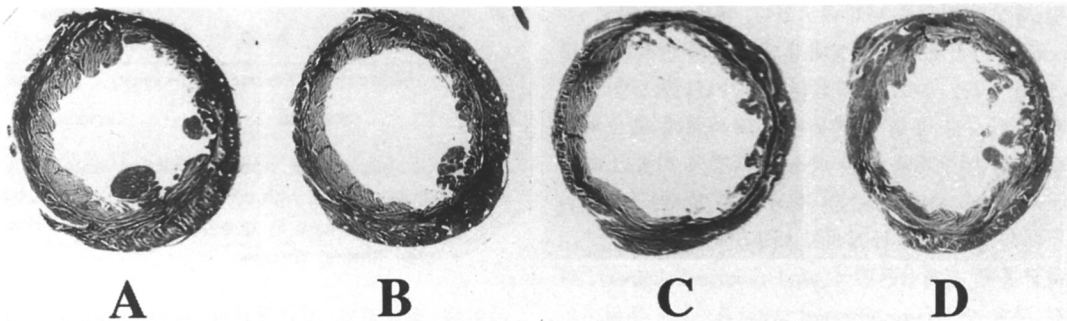


Fig. 3. Representative transverse left ventricular heart slices of 4 groups of rats with coronary reperfusion. A untreated sedentary, B untreated exercised, C captopril-treated sedentary, D captopril-treated exercised group.

의 1예를 제외한 총 80 표본이 분석에 사용되었다.

1. 심장 무게에 대한 Captopril의 효과

각 군에서 좌심실 및 우심실 무게와 경골의 길이로 표준화한 값은 Table 1에 요약하였다. 표준화한 좌

심실과 우심실의 무게는 약제를 투여하지 않은 군에 비해 captopril 투여군에서 유의하게 낮았으며 특히 표준화한 좌심실의 무게에 대한 captopril의 효과는 운동을 하지 않은 군이나(20.4 대 17.5mg/mm) 운동을 시행한 군(21.3 대 19.1mg/mm) 모두에서 유

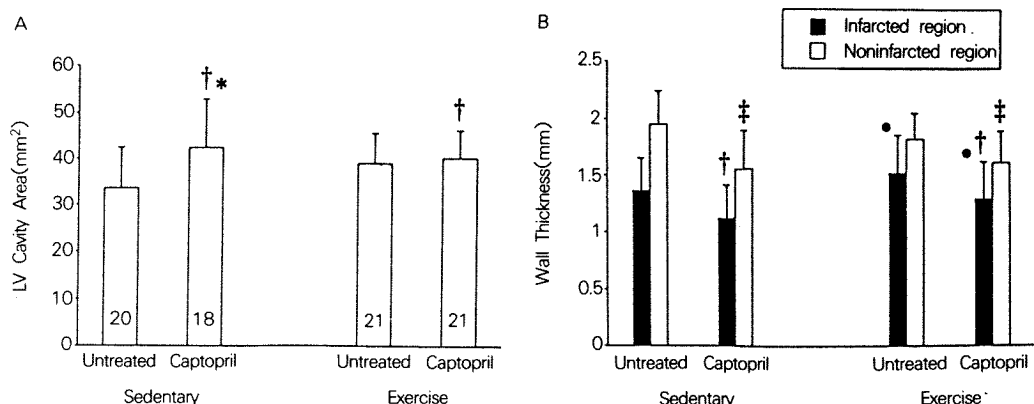


Fig. 4. A) Left ventricular cavity area in 4 groups of rats with coronary reperfusion. Captopril increased left ventricular cavity area. Values are mean \pm SD. $\uparrow p < 0.01$ by ANOVA, main effect captopril-treated vs. untreated groups. $* p < 0.01$ in the sedentary groups, but not in the exercised groups. B) Wall thicknesses of the infarcted and noninfarcted regions in 4 groups of rats with coronary reperfusion. Captopril treatment reduced wall thicknesses in both infarcted and noninfarcted regions in sedentary and exercised groups. Exercise increased the infarcted area wall thickness in captopril-treated and untreated groups. Values are mean \pm SD. $\uparrow p < 0.005$, $\downarrow p < 0.001$ by ANOVA, main effect captopril-treated group vs. untreated groups. $\bullet p < 0.05$ by ANOVA, sedentary vs. exercise groups.

의하였으나 표준 우심실의 무게는 안정군에서만 유의하였다(4.5 대 3.9mg/mm)(Fig. 2).

2. 안정군에서 좌심실 재생형에 대한 Captopril의 효과

관동맥 재관류후 26일째 좌심실의 형태학적인 자료는 Table 2에 요약하였으며 Fig. 3는 각 군의 대표적인 좌심실 절편을 나타내고있다. 대조군에 비해 captopril 투여군에서 좌심실내강의 직경과 면적(42.3대 33.5mm², Fig. 4-A)을 유의하게 증가하였으며 경색 부위나 비경색 부위의 벽두께도 유의하게 감소하여 (Fig. 4-B) 벽두께에 대한 좌심실 직경의 비율(LV dimension/wall thickness)은 경색부위 및 비경색부위 모두에서 증가하였다. 그리고 대조군에 비해 captopril 투여군에서 전체심근면적(total myocardial area), 비경색 부위 면적(noninfarcted area)과 경색 부위내의 심내막하심근 면적(endocardial area)은 유의하게 작았으나 경색 부위의 반흔 면적(infarcted scar area)이나 심외막하심근 면적(epicardial area)은 양군 사이에 차이가 없어 captopril의 효과는 주로 비경색 부위에 작용함을 시사하였다. 또 약제 투여 여부에 따른 % infarct size의 차이는 captopril 이 전체 심근면적을 감소시키기 때문이라 생각되며 각 실험군

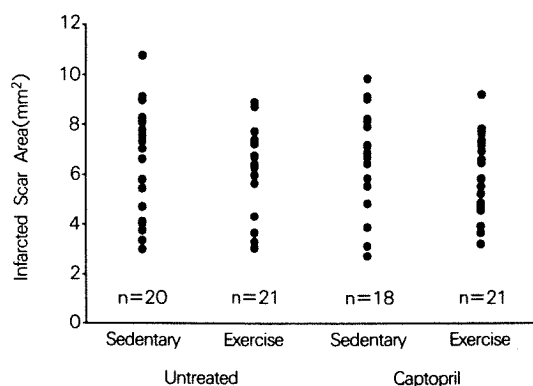


Fig. 5. Scatterplots of absolute infarct area in four groups of rats with coronary reperfusion showing no differences in distribution of infarcted scar area among groups.

사이에 절대적인 심근경색의 크기(absolute infarct area)에는 차이가 없음이(Fig. 5) 이를 뒷받침한다.

3. 좌심실 재생형에 대한 Captopril과 운동의 효과

수영을 이용한 운동은 경색면적의 차이를 동반하지 않으면서 경색부위의 생존 심외막하심근 면적과 심내막하심근 면적을 증가시켰으며 따라서 경색부위의 벽두께를 증가시키고 경벽성(transmurality)을 감소시켰다. 그러나 captopril 투여군에서 운동에 의한 경

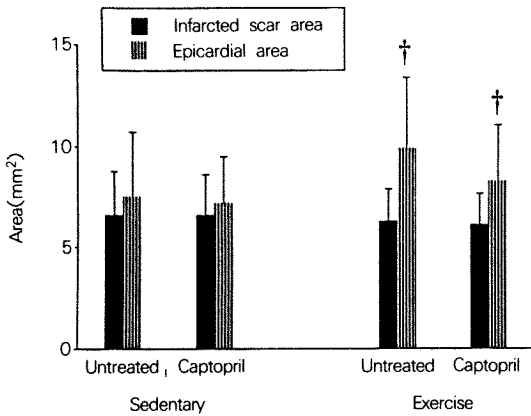


Fig. 6. Infarcted scar and epicardial areas of infarcted region in four groups of rats with coronary reperfusion. Exercise increased epicardial area. Values are mean \pm SD. † $p < 0.05$ by ANOVA, main effect sedentary vs. exercise groups.

색부위에서의 심의막심근 면적의 증가 정도는 15%로 대조군의 32% 증가에 비해 낮은 경향을 보였으며 통계적으로 유의하지는 않았다(Fig. 6). 한편으로 운동은 대조군에선 좌심실 내강의 면적을 증가시켰음에 비해 captopril 투여군에선 좌심실 내강 면적을 오히려 감소시켰으므로써 3주간의 수영 운동이 captopril에 의한 좌심실 확장을 예방하는 데 효과가 있음을 시사하였다($p < 0.05$, two way ANOVA)(Fig. 4-A).

고 안

관동맥결찰과 재관류를 이용하여 유도한 백서의 비경벽성 심근경색 모델에서 변환효소억제제인 captopril의 투여는 전반적 및 국소적인 보상성 심근비후를 억제함으로써 경색 부위 및 비경색 부위의 벽 두께를 감소시키고 좌심실을 확장시키는 소견을 보여주었다. 또 동시에 시행한 수영 운동은 이러한 captopril의 효과를 일부 상쇄하여 좌심실 내강의 면적을 운동한 대조군과 유사한 크기로 감소시킬 수 있었다. 이러한 소견들은 관동맥의 결찰후 재관류시킨 비경벽성 심근경색증 후 변환효소억제제의 투여는 보상성 심근비후를 억제함으로써 좌심실의 확장을 유발할 수도 있으며, 반면 동시에 시행한 운동요법은 이러한 좌심실 확장을 억제할 수 있을 가능성을 시사하는 것이다.

1. 변환효소억제제와 좌심실 재성형

이상의 결과는 관동맥의 영구폐쇄에 의한 실험적 심근경색증후에서나^{4,8)} 임상적으로 심근경색증 후 투여된 변환효소억제제가 좌심실의 확장을 줄이거나 억제한다는¹⁰⁻¹²⁾ 종래의 보고들과는 상반되는 것이며 특히 좌심실의 확장은 관동맥질환 환자의 장기적인 예후와 밀접한 관계가 있다는 점에서^{7,30)} 본 연구의 결과인 변환효소억제제에 의한 좌심실의 확장은 장기적인 예후에 나쁜 영향을 끼칠 수 있음을 시사하는 것이어서 주목된다. 본 연구의 결과가 종래의 결과와 차이를 보이는 원인은 현재로서는 확실하지 않으나 다음의 몇가지를 생각해볼 수 있다.

첫째, 실험동물 모델의 차이로 본 연구에서는 임상적으로 혈전용해요법 후의 비경벽성 심근경색증의 경우와 유사한 상황을 만들기 위해 관동맥을 결찰한 뒤 45분후 재관류시킨 비경벽성 심근경색증 모델을 사용하였으므로²⁷⁾ 변환효소억제제의 효과가 증명된 종래의 모델인 관동맥의 영구 결찰에 의한 경벽성 심근경색증^{4,8)}의 경우보다 경색의 크기가 훨씬 작은 점이 가장 큰 원인이라 추정된다. 본 연구에서 혈액학적 자료를 측정하지는 않았으나 비경벽성 경색이어서 혈액학적인 장애는 크지 않을 것으로 추정되며 따라서 captopril의 효과는 혈액학적 장애가 큰 경벽성 심근경색에서 현저하리라 생각된다. 또 변환효소억제제는 전부하와 후부하를 줄이는 혈액학적 효과^{8,13)} 외에 angiotensin II의 형성을 막아 심근세포의 성장이나 비후를 억제하는 효과가 있음이 알려져 있다^{14,16,31)}. 따라서 본 연구에서 사용한 비경벽성 심근경색 모델에서 captopril에 의한 보상성 심근비후의 억제가 좌심실 벽스트레스를 증가시키고 나아가 좌심실의 확장을 조장하였으리라 추정되며, 이와는 대조적으로 경벽성 심근경색의 경우는 보상성 심근비후의 억제 효과가 있음에도 불구하고 혈액학적인 장애를 호전시키는 효과가 현저하여 전, 후부하를 줄임으로써 좌심실의 확장을 감소시켰으리라 생각된다. 종래의 연구들에서도 영구적 관동맥 폐쇄후 변환효소억제제를 투여하면 좌심실의 무게가 감소한다는 보고들^{8,32,33)}은 이러한 추정을 뒷받침한다 하겠다. 따라서 좌심실의 크기는 변환효소억제제의 상반되는 두 효과가 합쳐진 결과이며 본 연구에서 captopril 투여군에서 좌심실의 확장, 좌심실 벽두께의 감소와 함께 전체

심근 면적, 비경색부위 면적 및 좌심실 무게의 감소는 변환효소억제제에 의한 보상성 심근비후의 억제와 좌심실 확장을 초래하였음을 나타낸다.

둘째로 변환효소억제제 투여시기에 따른 차이로 심근경색 3~5주 후에 captopril을 투여한 경우 좌심실 기능을 호전시킴에 비해 일찍 즉 3주 이내에 투여하면 좌심실 기능의 저하를 가져온다는 보고³⁴⁾도 있으며 관동맥의 영구폐쇄로 인한 심근경색 후에는 경색 후 2일 이내 투여한 경우나 3주 후에 투여한 경우 사이에 좌심실 확장기말 용적에 차이가 없다고 보고하는 등^{8, 35)} 실험동물 모델이나 방법에 따라 차이가 있어 변환효소억제제의 투여 시기가 좌심실 재생형 과정에 미치는 영향에 대해선 아직 정립되어있지 않다. 본 연구에선 비교적 빠른 시기인 심근경색 5일 후부터 변환효소억제제를 투여하여 보상성 심근비후의 억제에 보다 영향이 컸을 가능성을 배제할 수는 없으나 현재의 결과로는 증명할 수는 없다.

세째, captopril 투여 기간의 차이에 의한 것으로 Pfeffer 등⁸⁾의 3개월 간 투여에 비해 본 실험에선 3주간 사용하여 차이가 있으며 그러나 일부 임상적인 급성 심근경색증후 1주일 정도의 짧은 기간동안 captopril을 투여하여도 좌심실 용적에 대한 유의한 효과가 보고된 바도 있다^{11, 12)}.

네째, 좌심실을 동일한 팽창압으로 고정시킨 본 연구에서의 좌심실 면적 측정 방법이 실제 생체 내에서의 좌심실 용적을 정확히 반영하지 않을 수도 있을 것이다. 그러나 captopril 투여군이나 대조군 사이에 경색의 절대적 크기에는 차이가 없으므로 좌심실 총만압에 큰 차이가 있지는 않으리라 생각되며 만약 차이가 있다고 하더라도 같은 좌심실 팽창압을 이용하였으므로 captopril 군에서 좌심실내경이나 면적의 증가는 보상성 심근비후를 동반한 대조군의 심장에 비해 보다 쉽게 팽창될 수 있는 좌심실임을 나타낸다 하겠다. 그러나 영구적 관동맥폐쇄에 의한 경색성 심근경색 후의 경우에선 대조군에 비해 captopril 투여군에서 같은 좌심실의 확장기 압력-용적 곡선은 좌측으로 이동하며 즉 같은 확장기압에서의 좌심실 용적은 대조군에 비해 captopril군에서 작다고 보고되므로⁸⁾ 본 연구의 결과와는 상반된다. 그러나 본 실험에서 좌심실의 확장기 용적 측정은 실험동물의 사후에 염화칼륨 용액으로 심장을 정지시킨 다음 측정된 것이므로 생전의 좌심실 기능을 정확히 판단할

수는 없어 공통압으로 측정된 확장기 좌심실 용적이 크다고 해서 기능적으로 악화되었다고 판단할 수는 없으며 향후 생체 내에서의 혈액학적인 측정이 필요할 것이다.

이상의 결과들로 미루어 관동맥 절찰과 재관류로 유도한 비경색성 심근경색후 captopril의 투여후 관찰된 좌심실의 확장은 보상성 심근비후 억제에 의한 좌심실 벽스트레스의 증가에 기인하리라 추정된다. 그러나 향후 혈액학적인 측정과 국소적인 기능 변화에 대한 보다 장기적인 연구를 통해 좌심실의 재생형에 대한 변환효소억제제의 작용 기전을 보다 정확히 파악할 수 있으리라 기대된다.

2. Captopril 투여에 의한 좌심실 재생형에서의 운동의 효과

운동에 대한 좌심실의 반응은 운동의 종류나 심근 손상의 정도 또는 관련된 치료에 따라 좌우되나^{36, 37)} 관동맥 재관류 모델에서 captopril 투여후 좌심실 재생형에 미치는 운동의 영향을 관찰한 보고는 없다. 이미 같은 실험모델에서 수영을 이용한 운동은 좌심실 무게를 증가시켰을 뿐 아니라 경색지역에서 생존 심외막하심근의 면적과 경색부위 벽두께를 증가시키는 등 국소 심근비후를 유도할 수 있음을 밝힌 바 있다²⁷⁾. 본 연구에서는 대조군의 경우 운동으로 32%의 심외막하심근 면적이 증가하였음에 비해 captopril 군에서는 15%로 적었고 좌심실 무게의 경우도 비슷한 양상을 보였다. 대조군에 비해 운동에 의한 좌심실 무게와 심외막하심근 면적의 증가가 captopril 투여시 감소하는 기전은 확실하지는 않지만 captopril이 수영 운동이 교감신경계 활성화(sympathoadrenergic activation)을 통한 심근비후 촉진 효과^{39, 40)}를 일부나마 억제하기 때문이며 또 captopril의 혈액학적 효과는 운동시 수축기 벽스트레스의 상승을 감소시켜 심근비후의 정도를 줄이는 데 기여하였으리라 생각된다^{14, 41)}. 즉 captopril의 심근비후 억제효과는 심근비후를 촉진하는 자극의 강도에 따라 좌우되며 안정시 보다는 수영 운동같은 비후 촉진 자극이 동반된 경우 심근비후 억제 효과가 완전히 일어나지 않기 때문이다. Captopril을 투여하여도 상행대동맥의 협착을 유도한 경우 좌심실의 비후를 억제할 수 없었음에 반해¹⁸⁾ 복부대동맥의 협착인 경우는 좌심실비후를 억제할 수 있었다는 보고¹⁷⁾는 이러한 가설을 뒷받침한다.

본 연구에서 captopril 투여군에서 운동을 시행한 경우 좌심실의 확장이 오히려 감소하여 종래 약제를 투여하지 않은 경우 운동이 좌심실의 확장을 초래한 결과^{27,38)}에 미루어 의외의 결과를 보였다. 그러나 이러한 사실은 captopril 투여에 의한 운동시 전부하 및 후부하의 감소가 좌심실의 확장을 감소시키는 데 기여하였으리라 추정된다.

3. 임상적인 적용과 본 연구의 제약점

본 연구의 결과를 임상적인 상황과 직접 비교할 수는 없으며 종래의 변환효소억제제의 유익한 효과를 보인 임상적인 보고들¹⁰⁻¹²⁾과는 상반되는 결과를 보여 앞으로 임상적으로 본 실험과 유사한 상황에서의 연구가 필요하다. 특히 젊은 연령층에서 급성심근경색 증의 처음 발작후 혈관용해요법을 시행받은 비경벽성 심근경색증 환자가 본 연구에서의 경우와 유사하리라 추정되나 아직 이러한 환자군을 대상으로한 임상적인 연구는 없는 실정이다. 또 단독으로나 변환효소억제제와 함께 사용되는 운동의 효과도 비경벽성 심근경색 환자의 치료에 중요한 역할을 하리라 기대되며 앞으로의 연구가 필요한 분야이다.

본 연구의 가장 큰 제약점은 생체 내에서의 좌심실 기능을 측정하지 않고 형태학적인 변화 만을 관찰한 점으로 동일한 팽창압으로 측정한 좌심실 내강의 면적이 크다고 해서 captopril이 반드시 좌심실 재성형 과정에 나쁜 영향을 미친다고 말할 수는 없다는 점이다. 즉 이러한 문제를 위해 좌심실의 예후의 반영에 보다 좋은 지표인 좌심실의 수축기말 용적이나 생체 내에서의 좌심실 기능을 측정할 필요가 있을 것이다. 그러나 마취하의 백서에서 좌심실의 수축기말용적을 측정하기 어려울 뿐 아니라 종래의 대부분의 연구에서 확장기 용적의 증가는 나쁜 예후를 보임이 증명된 바 있으며 나아가 경색부위나 비경색부위 모두에서 벽 두께의 감소와 함께 좌심실의 확장이 심근경색후 유익한 반응이라고 하긴 어렵다. 좌심실의 재성형 과정은 또 장기적인 과정이므로 본 연구에서처럼 경색 26일 후에 한번 관찰한 좌심실의 형태로만 가지고는 미흡할 수 있으므로 관동맥 재관류후 비경벽성 심근경색후 변환효소억제제의 역할을 이해하기 위해선 보다 장기적이고도 기능적인 관찰을 포함하는 연구가 필요할 것이다.

요 약

배 경 :

변환효소억제제는 관동맥 폐쇄후 좌심실 확장 등 심실 재성형에 유익한 효과가 있음이 알려져 있으나 관동맥 재관류후 전체 및 국소 좌심실의 재성형에 미치는 영향에 대해선 잘 알려진 바 없으며 또 운동요법과 동시에 투여된 경우에서의 효과에 대한 연구는 없다.

연구방법 및 결과 :

백서에서 45분간 관동맥 결찰후 재관류시켜 비경벽성 심근경색을 유도한 뒤 5일후 무작위로 4군으로 [1군 : n=20 약제(-) 운동(-), 2군 : n=21 약제(-) 수영운동(+), 3군 : n=18 captopril(2gm/liter 물)(+)운동(-), 4군 : n=21 captopril(+)운동(+)] 나누어 3주간 관찰한 다음 안락사시키고 phosphate buffered formalin을 사용하여 60mmHg의 대동맥압과 10mmHg의 좌심실 내강압 하에서 좌심실을 관류고정시켰다. 국소 및 전체 좌심실 재성형의 정도를 비교하기 위해 좌심실의 중간부위에서 얻은 횡단 절편에서 좌심실 내강 면적, 경색부위와 비경색 부위의 벽두께, 경색부위에서 심외막하심근 및 심내막하심근의 면적, 경색 반흔의 면적 등을 구하여 비교 관찰하였다.

Captopril 투여는 장골의 길이로 표준화시킨 좌심실 무게를 감소시켰으며($p<0.001$), 좌심실내강의 면적을 증가시키고($p<0.01$) 전체 심근의 면적과 비경색 부위의 면적을 감소시키며($p<0.001$) 및 비경색 부위의 벽두께를 유의하게 감소시켰다($p<0.001$). 운동요법은 좌심실 무게를 증가시키고($p<0.05$) 경색 부위의 생존 심외막하심근과 심내막하심근 면적을 증가시켜($p<0.05$) 경색의 경벽성을 감소시켰다($p<0.01$). 또 운동은 치료하지 않은 군에선 좌심실내강 면적을 증가시키나(33.5 ± 8.9 대 39.1 ± 6.5 , $p<0.05$) captopril 투여군에선 오히려 좌심실내강 면적을 감소시키는 효과를 보였다(42.3 ± 10.4 대 40.4 ± 6.0).

결 론 :

이상의 소견으로 미루어 관동맥 결찰과 재관류로 유도된 급성 비경벽성 심근경색후 3주간의 captopril 투여는 경색부위 및 전반적인 좌심실의 보상성 심근

비후를 억제하여 좌심실을 확장시키는 효과가 있으며 이러한 captopril의 효과는 수영운동 요법에 의해 일부 상쇄됨을 보였다.

References

- 1) Pfeffer MA, Braunwald E : *Ventricular remodeling after myocardial infarction : Experimental observations and clinical implications*. *Circulation* 81 : 1161-1172, 1990
- 2) Pfeffer MA, Pfeffer JM : *Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction*. *Circulation* 75(suppl IV) : IV93-IV97, 1987
- 3) Lamas GA, Pfeffer MA : *Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction : Clinical course and beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition*. *Am Heart J* 121 : 1194-1202, 1991
- 4) Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, Finn P : *Survival after an experimental myocardial infarction : Beneficial effects of long-term therapy with captopril*. *Circulation* 72 : 406-412, 1985
- 5) Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, Braunwald E : *Myocardial infarction size and ventricular function in rats*. *Circ Res* 44 : 503-512, 1979
- 6) Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ, Braunwald E : *Progressive ventricular remodeling in rats with myocardial infarction*. *Am J Physiol* 260(suppl 2) : H1406-H1414, 1991
- 7) White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PWT, 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
- 8) Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E : *Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat*. *Circ Res* 57 : 84-95, 1985
- 9) Litwin SE, Litwin CM, Raya TE, Warner AL, Goldman S : *Contractility and stiffness of noninfarcted myocardium after coronary ligation in rats*. *Circulation* 83 : 1028-1037, 1991
- 10) Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E : *Effect of captopril on progressive left ventricular dilatation after anterior myocardial infarction*. *N Engl J Med* 319 : 80-86, 1988
- 11) Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G : *Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition*. *Lancet* 337 : 872-876, 1991
- 12) Nabel EG, Topol EJ, Galeana A, Ellis SG, Bates ER, Werns SW, Walton JA, Muller DW, Schwaiger M, Pitt B : *A randomized placebo-controlled trial of combined early intravenous captopril and recombinant tissue-type plasminogen activator therapy in acute myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol* 17 : 467-473, 1991
- 13) Raya TE, Gay RG, Aguirre M, Goldman S : *Importance of venodilatation in prevention of left ventricular dilatation after chronic large myocardial infarction in rats : A comparison of captopril and hydralazine*. *Circ Res* 64 : 330-337, 1989
- 14) Katz AM : *Angiotensin II : Hemodynamic regulator or growth factor ?* *J Moll Cell Cardiol* 22 : 739-747, 1990
- 15) Baker KM, Chernin MI, Wixson SK, Aceto JF : *Renin-angiotensin system involvement in pressure-overload cardiac hypertrophy in rats*. *Am J Physiol* 259 : H324-H332, 1990
- 16) Lindpaintner K, Ganten D : *The cardiac renin-angiotensin system. An appraisal of present experimental and clinical evidence*. *Circ Res* 68 : 905-921, 1991
- 17) Linz W, Scholkens BA, Ganten D : *Converting enzyme inhibition specifically prevents the development and induces the regression of cardiac hypertrophy in rats*. *Clin Exp Hypertens* 11 : 1325-1350, 1989
- 18) Kromer EP, Riegger AJ : *Effects of long-term angiotensin converting enzyme inhibition on myocardial hypertrophy in experimental aortic stenosis in the rat*. *Am J Cardiol* 62 : 161-163, 1988
- 19) Zierhut W, Zimmer H-G, Gerdes AM : *Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on pressure-induced left ventricular hypertrophy in rats*. *Circ Res* 69 : 609-617, 1991
- 20) Theroux P, Ross J Jr, Franklin D, Covell JW, Bloor CM, Sasayama S : *Regional myocardial function and dimensions early and late after myocardial infarction in the unanesthetized dog*. *Circ Res* 40 : 158-165, 1977
- 21) Ginzton LE, Conant R, Rodrigues DM, Laks MM : *Functional significance of hypertrophy of the noninfarcted myocardium after myocardial infarction in humans*. *Circulation* 80 : 816-822, 1989
- 22) Anversa P, Sonnenblick EH : *Ischemic cardiomyopathy : Pathophysiologic mechanisms*. *Prog Cardiovasc Dis* 33 : 49-70, 1990
- 23) Fishbein MC, Maclean D, Maroko PR : *Experimental*

- myocardial infarction in the rat : Qualitative and quantitative changes during pathologic evolution. Am J Pathol* 90 : 57-70, 1978
- 24) Freedman SB, Dunn RF, Bernstein L, Morris J, Kelly DT : *Influence of coronary collateral blood flow on the development of exertional ischemia and Q wave infarction in patients with severe single vessel disease. Circulation* 71 : 681-686, 1985
 - 25) Hochman JS, Choo H : *Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. Circulation* 75 : 299-306, 1987
 - 26) Hale SL, Kloner RA : *Left ventricular topographic alterations in the completely healed rat infarct caused by early and late coronary reperfusion. Am Heart J* 116 : 1508-1513, 1988
 - 27) Oh BH, 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
 - 28) Yin FCP, Spurgeon HA, Rakusan K, Weisfeldt ML, Lakatta EG : *Use of tibial length to quantify cardiac hypertrophy : Application in the aging rat. Am J Physiol* 243 : H941-H947, 1982
 - 29) Olivetti G, Capasso JM, Meggs LG, Sonnenblick EH, Anversa P : *Cellular basis of chronic ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. Circ Res* 68 : 856-869, 1991
 - 30) Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT : *Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Circulation* 59 : 421-430, 1979
 - 31) Neyses L, Nuskas J, Luyken J, Fronhoffs S, Williams RS, Sukhatme VP, Vetter H : *Induction of the early growth response gene-1, c-fos and protein synthesis in adult cardiomyocytes by angiotensin II and endothelin (abstr). J Am Coll Cardiol* 17 : 202A, 1991
 - 32) Michel JB, Lattion AL, Salzmann JL, Cerol ML, Philippe M, Camilleri JP, Corvol P : *Hormonal and cardiac effects of converting enzyme inhibition in rat myocardial infarction. Circ Res* 62 : 641-650, 1988
 - 33) Johnston CI, Hodsman PG, Kohzuki M, Casley DJ, Fabris B, Phillips PA : *Interaction between atrial natriuretic peptide and the renin angiotensin aldosterone system. Endogenous antagonists. Am J Med* 87(suppl B) : 24S-28S, 1989
 - 34) Schoemaker R : *Experimental heart failure in rats. Hemodynamic studies on pathophysiology and therapy. PhD Thesis Rijksuniversiteit Limburg te Maastricht, The Netherlands, 1989*
 - 35) Gay RG : *Early and late effects of captopril treatment after large myocardial infarction in rats. J Am Coll Cardiol* 16 : 967-977, 1990
 - 36) Kloner RA, Kloner JA : *The effect of early exercise on myocardial infarct scar formation. Am Heart J* 106 : 1009-1013, 1983
 - 37) Hochman JS, Healy B : *Effect of exercise on acute myocardial infarction in rats. J Am Coll Cardiol* 7 : 126-132, 1986
 - 38) Oh BH, Ono S, Gilpin E, Ross J Jr : *Altered left ventricular remodeling with beta-adrenergic blockade and exercise after coronary reperfusion in rats. Circulation* 87 : 608-616, 1993
 - 39) Geenen D, Buttrick P, Scheuer J : *Cardiovascular and hormonal responses to swimming and running in the rat. J Appl Physiol* 65 : 116-123, 1988
 - 40) Buttrick PM, Scheuer J : *Physiologic, biochemical and coronary adaptation to exercise conditioning. Cardiol Clin* 5 : 259-270, 1987
 - 41) Hirsch AT, Talsness CE, Schunkert H, Paul M, Dzau J : *Tissue-specific activation of cardiac angiotensin converting enzyme in experimental heart failure. Circ Res* 69 : 475-482, 1991
 - 42) Grossman W : *Cardiac hypertrophy : Useful adaptation or pathologic process ? Am J Med* 69 : 576-584, 1980
 - 43) Jeremy RW, Allman KC, Bautovitch G, Harris PJ : *Patterns of left ventricular dilation during six months after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol* 13 : 304-310, 1989