

실험적 관동맥 폐쇄 및 재관류에 의한 좌심실 기능의 변화에 관한 연구

경상대학교 의과대학 내과학교실

서보관 · 도문홍 · 조중현 · 정순일 · 임현옥 · 우성경

서울대학교 의과대학 내과학교실

김철호 · 오병희 · 이영우

= Abstract =

A Study on the Changes in Left Ventricular Function by Experimental Coronary Artery Occlusion and Reperfusion

Bong Kwan Seo, M.D., Joong Hyeon Cho, M.D., Mun Hong Doh, M.D.,
Sun Il Chung, M.D., Hyeon Ok Lim, M.D., Sung Kyeong Woo, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Gyeongsang National University

Cheol Ho Kim, M.D., Byung Hee Oh, M.D., Young Woo Lee, M.D.

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

In order to observe the changes in left ventricular function during coronary artery occlusion and reperfusion, left anterior descending (LAD) coronary arteries in the anesthetized dogs were occluded for 1 hour and then reperfused for 4 hours. Hemodynamic indexes of global systolic and diastolic function and regional wall thickness changes as a regional contractile index were measured during occlusion and reperfusion.

The results were as follows :

1) Indexes of global systolic function (left ventricular peak systolic pressure, peak positive dP/dt) and global diastolic function (peak negative dP/dt , time constant, left ventricular end-diastolic pressure) showed deterioration in early occlusion period (10–30 minutes) but gradually improved even if coronary occlusion persisted. Reperfusion did not induce significant changes except that peak positive dP/dt transiently deteriorated 30 minutes after reperfusion and left ventricular end-diastolic pressure decreased 1.5–2 hours after reperfusion.

2) Indexes of regional function (i.e., end-diastolic thickness and % systolic thickening of anterior left ventricular wall) deteriorated by 10 minutes' occlusion which persisted during the entire occlusion period. Reperfusion induced no significant improvement in regional contractile function compared with occlusion 60 minutes' data, which suggested reperfusion for 4 hours after 1 hour's LAD occlusion may be insufficient for the ischemic region to recover its contractility.

3) Reperfusion arrhythmia (ventricular tachycardia) was noted in most (6/9) of the dogs, one of which deteriorated into ventricular fibrillation and the others spontaneously converted to normal sinus rhythm.

KEY WORDS : Coronary artery occlusion · Coronary artery reperfusion · Global left ventricular function · Regional systolic function.

서 론

급성 심근 경색증 환자의 경색 후 단기적 혹은 장기적 예후에 가장 중요한 요소는 좌심실 기능이며¹⁾, 경색의 크기는 좌심실 기능에 결정적인 요소라고 알려져 있다^{2,3)}. 관동맥 폐쇄시 심근의 괴사는 폐쇄 시간이 길어짐에 따라 심내막하층으로부터 심외막하층으로 확장되는 wavefront 현상을 보인다고 하며 실험적 관동맥 폐쇄시 6시간 이후에는 재관류시켜도 경색의 범위를 줄이지 못한다고 한다⁴⁾. 이러한 이론적 근거하에 심근경색의 범위를 줄이고 궁극적으로 심기능 및 예후를 향상시키고자 최근 증상발현 4~6시간 이내에 혈전용해요법 혹은 경피적 관동맥 성형술(percutaneous transluminal coronary angioplasty)등의 적극적인 치료가 많이 시도되고 있으며⁵⁻⁷⁾, 따라서 관동맥이 일정기간 폐쇄된 후 재개통될 때 허혈부위의 국소 수축기능의 변화 및 좌심실 전체로서의 수축 및 확장 기능의 변화를 관찰해 볼 필요가 있다고 생각된다. 실험적으로 관동맥을 단기간 폐쇄 후 재관류시킬 때 허혈부위의 국소수축기능과 좌심실 전체의 수축 및 확장기능은 점진적으로 회복된다고 알려져 있으나⁸⁻¹³⁾, 그 회복속도와 정도는 관동맥 폐쇄기간 및 폐쇄의 정도에 따라 연구자들마다 조금씩 다르게 보고하고 있다. 또한 재관류 초기에는 재관류 직전보다 혈역학적으로 오히려 나빠진다는 소위 reperfusion injury를 강조하는 보고들도 있다^{14,15,16)}. 따라서 저자들은 실험견의 좌전하행관동맥(left anterior descending coronary artery : 이하 LAD라 함)을 1시간 폐쇄 후 4시간 동안 재관류시키면서 좌심실기능의 지표들을 관찰함으로써 임상적으로 급성심근경색증 환자에게 재관류 요법이 시행될 때 재관류 초기의 좌심실기능(특히 국소수축기능)에 오는 변화를 유추하여 보

고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

성별에 관계없이 체중 13~16kg의 9마리의 건강한 잡견을 대상으로 하였는데 이중 1마리는 반복적으로 나타난 심실 세동으로, 또 1마리는 심한 혈액학적 변동이 결과분석에 부적합하여 제외되었으며 나머지 7마리가 결과분석에 이용되었다.

2. 실험방법(Fig. 1 & Fig. 2)

대상 동물에게 pentobarbital sodium(20mg/Kg)을 정주하여 마취시키고 기관내 삽관을 실시한 후 인공호흡기로 기계적 환기를 시작하였다. 양외위로 사지를 고정시키고 정중선흉골 절개술로 심장을 노출시킨 후 심외막을 절개하여 심막요람을 만들고 제1 대각지(1st diagonal branch) 직하부의 LAD를 박리하여 일시 봉합사로 건인하여 cyanosis가 생기는 부위를 확인하였다. 좌심실 심첨부를

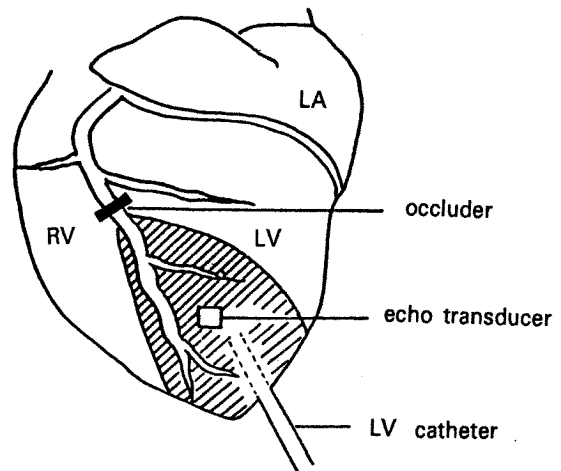


Fig. 1. Instrumentation.

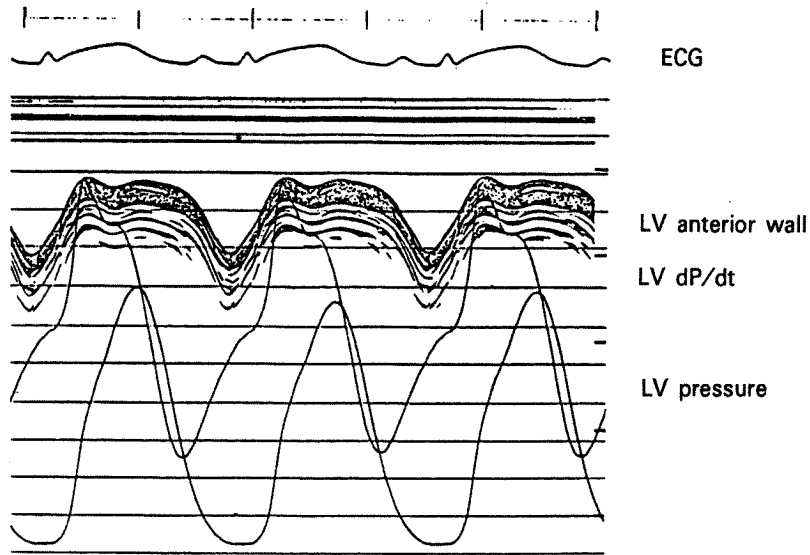


Fig. 2. ECG, LV anterior wall echo and LV pressure.

천자하여 arterial sheath를 삽입한 후 Statham P 23Db transducer를 거쳐 multichannel oscillographic recorder(Electronics for Medicine, VR-12)에 연결하여 좌심실압의 변화 및 그 1차 미분치(dP/dt)를 관찰하였다. 또한 봉합사로 견인하여 확인한 허혈부위의 중앙에 3.5MHz M-mode echocardiographic transducer를 심외막에 접촉시키고 이를 상술한 recorder(E for M, VR-12)에 연결하여 좌심실 전벽의 두께 변화를 관찰하였다. 이와같이 얻어진 data중 좌심실의 전체적 수축기능(global systolic function)의 지표로서 좌심실 수축기 최고압(left ventricular peak systolic pressure; 이하 LVPSPP라 함)과 좌심실 dP/dt 의 양극점(left ventricular peak positive dP/dt ; 이하 peak(+) dP/dt 라 함)을, 좌심실의 전체적 확장기 기능(global diastolic function)의 지표로서 좌심실 dP/dt 의 음극점(peak negative dP/dt ; 이하 peak(-) dP/dt 라 함), Weiss등¹⁷⁾이 제시한 등용이완기능의 지표인 time constant, 그리고 좌심실 확장기말압(left ventricular end-diastolic pressure; 이하 LVEDP라 함)을 채택하였다. 또한 허혈부위의 국소수축기능의 지표로서 echo로 그려진 좌심실 전벽의 확장기말 두께 및 다음과 같이 구한 수축기 두께 변화(% systolic thickening)를 채택하였다.

$$\% \text{ systolic thickening} = \frac{\text{ESTh} - \text{EDTh}}{\text{EDTh}} \times 100(\%)$$

단, ESTh : end-systolic thickness

EDTh : end-diastolic thickness

3. 실험의 protocol

실험 동물을 마취시킨 후 안정되기를 기다려서 심전도, 좌심실압과 및 dP/dt , 좌심실 전벽의 두께 변화를 기록한 후 LAD를 clip으로 폐쇄시키고 매 10분마다 다시 기록을 반복하고, 60분 후 clip을 제거한 후 매 30분마다 기록을 반복하면서 4시간 동안 관찰을 계속하였다.

4. 통계처리

관동맥 폐쇄 직전의 값(기초치)과 폐쇄 60분간 얻어진 값을 비교하거나, 재관류 직전의 값과 재관류 이후에 얻어진 값을 서로 비교하기 위하여 Wilcoxon signed rank test를 이용하였다.

관찰결과

1. 재관류로 인한 부정맥의 발생빈도

대상동물 9마리 중 6마리에서 재관류가 시작되자마자 심실빈맥이 발생하였는데 이중 1마리에서는 심실세동으로 진전하였다. 나머지 5마리는 특

Table 1. Hemodynamic and wall thickness changes during LAD occlusion and reperfusion

	Basal			Occlusion				Reperfusion						
	10min	20min	30min	40min	50min	60min	0.5hr	1hr	1.5hr	2hr	2.5hr	3hr	3.5hr	4hr
HR (beat/min)	181.39 ± 18.17	181.20 ± 15.57	175.78 ± 11.68	173.98 ± 12.68	169.98* ± 9.37	168.92* ± 10.78	166.39* ± 10.78	156.57* ± 16.51	156.92* ± 15.88	149.37* ± 21.15	146.06* ± 23.64	139.27* ± 21.85	133.16* ± 20.70	130.96* ± 21.83
LVPSP (mmHg)	135.20 ± 20.45	118.43* ± 14.40	119.16* ± 10.01	121.66* ± 14.70	128.80 ± 15.95	128.08 ± 17.42	126.94 ± 15.38	124.94 ± 11.03	130.98 ± 19.21	124.78 ± 16.45	128.61 ± 17.21	130.16 ± 17.31	132.69 ± 15.34	139.71** ± 15.88
P(+)/dP/dt (mmHg/sec)	2091.63 ± 336.00	1703.27* ± 253.28	1659.59* ± 250.42	1752.04* ± 300.89	1820.82 ± 389.04	1807.35 ± 376.92	1811.84 ± 343.07	1587.35* ± 234.32	1718.16 ± 349.96	1674.69 ± 423.84	1648.57 ± 386.18	1649.59 ± 345.72	1656.12 ± 332.33	1710.20 ± 335.62
P(-)/dP/dt (mmHg/sec)	1450.00 ± 171.13	1300.00* ± 122.47	1273.06* ± 107.59	1339.92* ± 114.63	1397.92 ± 138.77	1372.16 ± 148.29	1368.98 ± 133.75	1221.22 ± 144.57	1271.96 ± 161.90	1272.04 ± 234.83	1279.18 ± 283.48	1302.12 ± 259.31	1297.22 ± 230.49	1352.45 ± 245.80
T (msec)	31.46 ± 6.32	39.74* ± 5.17	41.94* ± 6.89	38.18* ± 8.44	33.66 ± 7.02	33.75 ± 7.17	33.45 ± 7.25	34.01 ± 6.60	31.55 ± 7.53	29.90 ± 5.01	33.61 ± 7.71	36.67 ± 9.14	36.18 ± 7.13	37.43 ± 8.39
LVEDP (mmHg)	3.51 ± 0.69	5.24* ± 0.65	5.07* ± 0.84	4.39 ± 0.68	4.42 ± 0.65	4.36 ± 0.68	4.30 ± 0.70	3.83 ± 0.53	3.50 ± 1.27	2.95** ± 0.94	3.36 ± 0.86	3.70 ± 0.68	3.37 ± 0.88	3.37 ± 0.77
EDTh (mm)	7.08 ± 0.76	5.97* ± 0.97	5.90* ± 0.86	5.76* ± 0.98	5.55* ± 1.04	5.55* ± 0.97	5.50* ± 0.92	5.79* ± 0.84	5.49* ± 0.95	5.60* ± 0.88	5.63* ± 0.85	5.61* ± 0.86	5.62* ± 0.86	5.63* ± 0.87
% STh (%)	13.35 ± 4.15	-0.45* ± 3.06	-3.69* ± 6.77	-0.72* ± 5.91	-0.54* ± 4.04	0.57* ± 1.40	-0.15* ± 3.84	2.37* ± 4.10	1.76* ± 3.96	1.60* ± 2.92	0.66* ± 1.09	1.02* ± 2.50	1.02* ± 2.50	1.02* ± 2.50

Values are means ± SD. *P<0.05 compared with basal value. **P<0.05 compared with occlusion 60min value.

Abbreviations : LAD=left anterior descending artery, HR=heart rate, LVPSP=left ventricular peak systolic pressure.

P(+) dP/dt=peak positive dP/dt, P(-) dP/dt=peak negative dP/dt, T=time constant, LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure,

EDTh=end-diastolic thickness, %STh=percent systolic thickening.

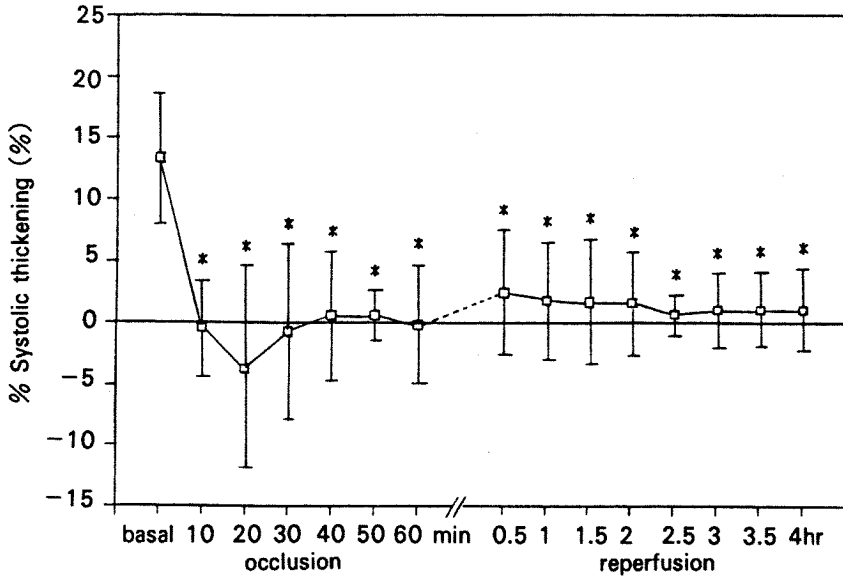


Fig. 3. % Systolic thickening during occlusion and after reperfusion.
* $P < 0.05$ compared with basal value.

별한 처치없이 저절로 정상 동을동으로 반전되었다.

2. 좌심실 전체적 수축기능(global systolic function)의 변화(Table 1)

LVPSP는 LAD 폐쇄 10~30분에 기초치에 비해 유의한 감소를 보였으나 그 이후에는 폐쇄가 계속됨에도 점차 회복되었다. 재관류 후 3.5시간까지 큰 변화가 없다가 4시간에 재관류 직전에 비해 유의하게 증가하였다. Peak(+) dP/dt도 LAD 폐쇄 10~30분에 유의하게 감소하였다가 회복되었으며 재관류 30분에만 기초치에 비해 잠시 유의한 감소를 보였으나 다시 회복되었다. 재관류 4시간 동안 기초치에 비해 낮은 경향은 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

3. 좌심실 전체적 확장기능(global diastolic function)의 변화(Table 1)

Peak(-) dP/dt도 수축기 기능의 지표들과 유사하게 폐쇄 후 10~30분에 기초치에 비해 유의하게 감소하였다가 회복되었으며 재관류 30분에 약간 감소되는 경향을 보였다. 재관류로 인한 유의한 변화는 없었다.

Time constant도 폐쇄 후 10~30분에 기초치에

비해 유의한 증가를 보였다가 다시 회복되었으며 재관류에 의한 변화는 유의하지 않았다.

LVEDP는 폐쇄 후 10~20분에 기초치에 비해 유의하게 증가하였다가 다시 감소하였으며 재관류 1.5시간 및 2시간에만 재관류 직전에 비해 일시적으로 유의한 감소를 보였다.

4. 국소 수축기능(regional systolic function)의 변화(Table 1 and Fig. 3)

좌심실 전벽의 확장기말 두께(end-diastolic thickness)는 LAD 폐쇄 직후 기초치에 비해 유의하게 감소한 후 LAD 폐쇄 및 재관류가 계속되는 동안 변화가 없었다. % systolic thickening 역시 LAD 폐쇄 직후 유의하게 감소하여 폐쇄가 계속된 60분간 및 재관류 4시간 동안 전혀 호전을 보이지 않았다.

고 안

본 연구의 목적은 마취하의 실험견에서 LAD를 1시간 동안 폐쇄시켰다가 재관류 시킬 때 좌심실 기능에 오는 변화를 보고자 함에 있다. 좌심실 기능의 지표로서 좌심실 전체적 수축기능(이하 glo-

bal systolic function이라 함), 전체적 확장기능(이하 global diastolic function이라 함) 및 허혈부위의 국소수축기능의 지표들을 각각 채택하였다. Global systolic function의 지표로서 좌심실 최고 수축기압(LVPSP)과 $\text{peak}(+) \text{ dP/dt}$ 를 채택하였는데 LVPSP는 좌심실 수축력 이외에도 여러 인자의 영향을 받지만 $\text{peak}(+) \text{ dP/dt}$ 는 후부하의 영향을 비교적 받지 않으며¹⁸⁾ 전부하의 영향을 받기는 하나¹⁹⁾ 약물 혹은 처치에 의한 수축력의 변화를 가장 민감하게 반영한다. Global diastolic function의 지표로는 $\text{peak}(-) \text{ dP/dt}$, 등용이완기(isovolumic relaxation period)의 시간상수(time constant)¹⁷⁾, LVEDP등을 선정하였다. $\text{Peak}(-) \text{ dP/dt}$ 는 LVPSP의 영향을 받는다고 하나²⁰⁾ 심근이완기능의 지표로 자주 이용되며 time constant는 확장초기(등용이완기)의 좌심실압의 하강이 지수 곡선에 따른다는 가정하에 구해지는 지표로서¹⁷⁾ 전, 후부하의 영향을 거의 받지 않는다고 하여¹⁷⁾ 이완기능의 지표로 쓰이고 있다. LVEDP는 전부하가 일정하다면 좌심실의 확장기 경직성(diastolic stiffness) 혹은 심실의 탄성(compliance)을 반영한다고 볼 수 있다. 허혈부위의 국소수축기능의 지표로서 echo로써 얻어진 좌심실 전벽(허혈부위)의 확장기말 두께 및 수축기 두께변화(% systolic thickening)를 채택하였다. 관동맥 폐쇄시 허혈부위의 심근은 두께가 얇아지고, 수축기에 두께가 증가하는 대신 오히려 감소하는 paradoxical thinning 현상을 보인다고 알려져 있으므로²¹⁾ 위 2가지 지표는 LAD 폐쇄 및 재관류에 따른 허혈 부위 국소 심근기능의 평가에 적합하다고 생각된다.

LAD 폐쇄 및 재관류에 따른 global systolic function의 변화를 보면 LAD 폐쇄가 시작되자마자 $\text{peak}(+) \text{ dP/dt}$ 와 LVPSP가 감소한 것으로 보아 관동맥 폐쇄에 의한 수축기능장애는 폐쇄 즉시 나타남을 알 수 있었다. 이러한 변화는 LAD 폐쇄 30분까지 지속되었다. 그러나 관동맥 폐쇄가 계속됨에도 불구하고 폐쇄 40~60분 수치는 폐쇄 직전의 값(이하 기초치라 함)과 유의한 차이가 없이 회복되었다. Bush등¹²⁾도 관동맥 폐쇄 후 5분에 $\text{peak}(+) \text{ dP/dt}$ 가 유의하게 감소하나 1시간 후에는 기초 상태와 유의한 차이가 없음을 관찰한 바 있고

Lavalle등¹³⁾, Kumar등²²⁾도 이와 비슷한 보고를 하고 있다. 관동맥 폐쇄가 지속됨에도 수축기능이 회복되는 양상을 보이는 것은 Theroux등²³⁾의 실험으로 설명될 수 있을 것이다. Theroux등²³⁾은 실험견의 좌회선지 관동맥(left circumflex artery)을 영구 결찰하고 ultrasonic crystal을 허혈부위 및 비허혈부위의 심근속에 각각 삽입한 후 4주간 관찰한 결과 허혈부위는 폐쇄 초기에는 수축기에 피동적 신장(passive lengthening), 즉 paradoxical motion을 보이던 것이 4주후에는 무운동(akinesia)으로 변하며 비허혈부위는 end-diastolic length가 증가하고 능동적 수축(active shortening)의 정도가 더 향진된다고 보고하였다. 이는 즉 관동맥 폐쇄가 오래 지속되면 경색이 생긴 부위는 경직화되어 탄성이 감소함으로써 paradoxical motion이 생기지 않게 되고 비경색 부위는 Frank-Starling의 기전으로 수축의 정도(extent of shortening)가 향진됨으로써 전체적인 좌심실 수축기능은 회복되는 것으로 생각된다. 재관류 후 재관류 직전과 비교하여 global systolic function의 변화는 대체로 현저하지는 않았는데 이는 상술한 대로 수축기능이 폐쇄 40분 경부터 기초치에 가깝게 회복된 탓이라고 생각된다. 단, $\text{peak}(+) \text{ dP/dt}$ 가 재관류 30분에 일시 유의한 감소를 보인것은 재관류 직후 많은 대상 동물에서 나타났던 심실빈맥이 원인일 가능성이 있다고 생각된다.

수축기능의 장애와 유사하게 LAD 폐쇄시 좌심실 이완기능의 장애 역시 관동맥 폐쇄 직후 나타났다가 차츰 회복되는 양상을 보였다. 즉, 이완기능의 지표들인 $\text{peak}(-) \text{ dP/dt}$ 및 time constant는 LAD 폐쇄 10~30분에 각각 감소 및 증가를 보였다가 40~60분 사이에는 기초치와 유의한 차이가 없는 정도로 회복되었다. 관동맥 폐쇄시 이완기능의 장애가 오는것은 동물실험 뿐만 아니라 임상적 연구에서도 잘 알려져 있는데 Kumada등²⁴⁾은 실험견의 관동맥을 1분간 폐쇄시 $\text{peak}(-) \text{ dP/dt}$ 가 감소하고 time constant가 길어진다고 한 바 있고 McLaurin등²⁵⁾, Mann등²⁶⁾은 관동맥 협착이 있는 환자를 rapid atrial pacing으로 심근 허혈을 유발하면 역시 $\text{peak}(-) \text{ dP/dt}$ 의 감소와 time constant의 연장을 초래한다고 하였다. 등용이완기는 주로

심근세포 원형질(myoplasm) 내로 유리되었던 calciumion이 근세망(sarcoplasmic reticulum)이나 mitochondria내로 재이동함으로써 이루어지는데 이 과정은 energy를 요구하는 active process이므로²⁷⁾ 관동맥 폐쇄로 허혈부위의 고에너지 인화합물(ATP, creatine phosphate)의 고갈이 일어나면 이완기능의 장애가 올것으로 생각된다. 확장기능의 또 하나의 지표인 LVEDP 역시 LAD 폐쇄 10~20분에 증가하여 좌심실의 stiffness가 증가함을 시사하였다. Kurnik등²⁸⁾도 LAD 폐쇄로 확장기 chamber stiffness와 myocardial stiffness가 현저히 증가한다고 보고한 바 있다. 그러나 LVEDP는 심실의 stiffness 뿐만 아니라 전부하에도 영향을 받으며 본 연구 도중 전부하가 항상 일정하게 유지되었는지는 확실하지 않으므로 압력-용적 곡선과 같은 보다 더 정밀한 지표가 요구될 것으로 생각된다. 관동맥 폐쇄가 계속되는 중에도 이완기능의 지표들과 LVEDP가 기초치로 회복되어 가는 현상을 보였는데 이는 수축기능의 지표들과 유사한 소견이라고 할 수 있으며 그 기전으로 수축기능의 경우처럼 비허혈 부위의 확장기능이 항진되기 때문일 가능성이 있겠으나 확실하지는 않다. 재관류 후 재관류 직전에 비해 peak(-) dP/dt와 time constant는 유의한 변화를 보이지 않았으며, LVEDP는 1.5~2시간 사이에 일시 감소하였다가 다시 증가하였는데 본 연구가 전부하의 조절이 정확히 되지는 않았고 실험동물의 수가 비교적 적어 특별한 의미를 부여하기는 어렵다고 생각된다.

허혈부위인 좌심실 전벽의 end-diastolic thickness와 % systolic thickening이 LAD 폐쇄 직후 현저히 감소한 것으로 보아 관동맥 폐쇄에 따른 허혈부위의 국소수축기능 저하는 LAD 폐쇄 초기에 나타남을 확인할 수 있었다. 관동맥 폐쇄 후 허혈부위의 국소수축기능은 Tennant와 Wiggers의 연구²¹⁾에서 알려진 바와같이 수축기 능동적단축(active shortening)이 피동적 신장(passive lengthening)으로 바뀌게 된다. 벽 두께의 측면으로는 end-diastolic thickness가 감소하고 systolic thickening 대신 systolic thinning을 보이게 되며 이러한 변화는 관동맥 폐쇄 후 5분 이내에 신속히 나타나고 그 이후에는 큰 변화가 없다고 Roan등²⁹⁾은

보고하였는데 본 연구에서도 같은 소견을 보였다. 그러나 만일 관동맥 폐쇄가 1~4주 정도로 길어지면 역행성운동(paradoxical movement or dyskinesia)을 보이던 허혈부위가 무운동(akinesia)을 보인다고 하는데²⁹⁾ 이는 괴사를 일으킨 부위가 반흔을 형성하면서 stiffness가 증가하기 때문이라고 한다.^{23,30)} 재관류에 따른 허혈부위의 국소수축기능의 회복은 관동맥 폐쇄 시간이나 폐쇄의 정도(완전폐쇄 혹은 부분적폐쇄)등에 따라 달라지는데 심근경색이 생기지 않을 정도의 단기간의 관동맥 폐쇄(보통 실험견에서 20분 이내⁴⁾)로도 국소수축기능의 회복에 상당한 기간이 걸린다고 알려져 있다. Heyndricks등¹⁰⁾은 LAD 혹은 left circumflex artery를 15분간 폐쇄시킨 후 재관류 시킬때 허혈부위의 국소수축기능이 재관류 후 조금씩 회복되어 가지만 완전회복에는 6시간 이상 걸린다고 보고하였다. 또한 Kloner등¹¹⁾은 LAD를 15분간 폐쇄하였다가 3일간 재관류 시킨 후 허혈부위의 생화학적, 기능적 혹은 미세구조상의 변화를 관찰해 본 결과 % systolic thickening은 부분적으로 회복되나 기초치까지 완전히 회복되지는 못하며 허혈부위의 ATP치가 3일 후에도 유의하게 감소되어 있었다고 하였다. DeBoer등³¹⁾, Reimer등³²⁾도 15분간 관동맥 폐쇄 후 3~4일까지 허혈부위의 ATP치의 회복이 안 된다고 하였으며, 미세구조상의 이상, 즉 심근세포내의 공포(vacuole), 근원 섬유간 부종(intermyofibrillar edema), glycogen의 결핍등도 3일후 까지 지속되고 1주일 후에야 정상화된다고 한다(Braunwald등³³⁾). Braunwald등³³⁾은 비경색 심근허혈부위의 이와같은 지연성수축기능 회복을 "stunned myocardium"이라 정의하였다. 본 연구는 이상의 보고들에 비해 관동맥 폐쇄기간이 더 길었던 까닭에 end-diastolic thickness와 % systolic thickening이 재관류 4시간이 경과하도록 전혀 회복되지 않았으며 아마도 1시간의 관동맥 폐쇄 후 국소심기능의 회복에 4시간의 재관류는 부족하리라 생각된다. 그러나 재관류 시간을 훨씬 더 길게하면 다른 결과를 볼 수 있다고 한다. 즉, Lavalley등¹³⁾은 관동맥 폐쇄시간을 1, 2, 3시간 및 영구 폐쇄의 4군으로 나누어 4주 후 재관류의 효과를 본 결과 1시간 폐쇄군에서는 폐쇄 직후 dys-

kinesia를 보이던 segment조차도 정상화됨을 관찰한바 있다. Bush등¹²⁾은 관동맥 폐쇄 2시간 및 4시간 군의 4주간 재관류 실험에서 두군의 경색의 크기는 비슷하였으나 2시간 폐쇄군의 dyskinetic segment는 active thickening으로 부분적 회복이되나 4시간 폐쇄군의 동일한 segment는 akinesia를 보였다고 하였다. 이와같은 결과로 볼때 1시간 이상의 관동맥 폐쇄 후 국소심근기능의 회복여부의 평가는 수주 이상 충분히 기다린 후 해야 할것으로 생각된다.

재관류에 의한 부정맥의 발생은 비교적 많은 동물에서 나타났다. 대부분은 특별한 처치없이 동물동으로 회복되었으나 1마리는 심실세동으로 진전하였다. Balke등³⁴⁾은 재관류로 인한 심실세동의 빈도는 관동맥 폐쇄기간과 유관하다고 하여 5분 폐쇄시 11%, 10분 폐쇄시 31%, 20~30분 폐쇄시 67%였으나 1시간 폐쇄시에는 22%로 감소한다고 하였다. 재관류로 인한 부정맥의 발생기전에 관하여는 자동능의 증가³⁵⁾, 후탈분극과 triggered activity의 증가³⁶⁾, oxygen free radical³⁷⁾, potassium washout³⁸⁾등의 여러가지 설이 있다.

이상의 결과를 요약하면 실험건의 LAD를 1시간 폐쇄시킬 때 국소심근수축기능은 폐쇄 직후 나빠지고 폐쇄가 계속되는 동안은 물론 재관류 4시간 동안에도 전혀 호전을 보이지 않았다. 그러나 global systolic function과 global diastolic function은 LAD 폐쇄 직후 나빠지나 폐쇄가 계속되는 동안에도 점차 회복되는 양상을 보였다. 실험적으로 관동맥을 1시간 폐쇄시킬 때 경색의 범위는 주로 심내막하층에 국한되고 그 주변의 심근세포들은 가역적 손상, 즉 stunning을 받을 것이며 이런 세포들의 수축기능의 완전회복은 수 일 이상 걸릴 것이므로 재관류 요법을 시행한 심근경색 환자들의 국소심근기능 평가는 치료 후 수일 내지 수주 정도가 적당할 것으로 생각된다.

본 연구 결과를 그대로 임상적 상황에 적용하는데에는 몇가지 문제점이 있을 것이다. 첫째, 본 연구는 관동맥을 갑자기 폐쇄한 셴이므로 심한 관동맥 협착이 존재하다가 혈전 혹은 경련으로 완전폐쇄는 일반적인 상황보다는 관동맥 조영술상 정상 관동맥 소견을 보이면서 관동맥 경련과 혈전으로

인해 발생하는 심근경색과 비슷한 상황이라고 할 수 있을 것이다. 둘째, 본 연구는 pentobarbital 마취에 의한 심실기능의 저하³⁹⁾도 고려해야 할 것이므로 마취에서 회복된 상태의 동물(conscious dog)을 대상으로 실험하는 것이 보다 이상적일 것으로 생각된다.

결 론

좌전 하행 관동맥(LAD) 폐쇄와 재관류에 따른 좌심실기능의 변화를 보기 위해 실험건의 LAD를 1시간 폐쇄 후 4시간 동안 재관류시켜 다음의 결과를 얻었다.

1) 좌심실 전체의 수축기능 및 확장기능은 LAD 폐쇄 초기(10~30분)에만 악화되었다가 관동맥 폐쇄가 계속됨에도 불구하고 점차 회복되었다. 재관류에 따른 유의한 수축 및 확장 기능의 변화는 별로 볼 수 없었으나 재관류 30분 후 peak(+)dP/dt가 일시 감소하였고 재관류 1.5~2시간 사이에 좌심실 확장기말압이 일시 감소하였다.

2) 허혈 부위의 국소수축기능의 지표들은 LAD 폐쇄 직후 악화되었으며 관동맥 폐쇄가 계속된 1시간 및 재관류 4시간 동안 전혀 호전을 보이지 않았다.

3) 재관류로 인한 심실빈맥의 발생은 대상 동물 9마리중 6마리에서 나타났으며 이중 1마리에서는 심실세동으로 진전되었고, 나머지에서는 정상동물동으로 회복되었다.

References

- 1) Multicenter Post-infarction Research Group : Risk stratification after myocardial infarction. *N Engl J Med* 309 : 331-336, 1983
- 2) Miller RR, Olson HG, Vismara, Bogren HG, Amsterdam EA, Mason DT : Pump dysfunction after myocardial infarction : Importance of location, extent and pattern of abnormal left ventricular segmental contraction. *Am J Cardiol* 37 : 340-344, 1976
- 3) Geltman EM, Ehsani AA, Campbell MK, Sche-

- chtman K, Roberts R, Sobel BE : *The influence of location and extent of myocardial infarction on long-term ventricular dysrhythmia and mortality. Circulation* 60 : 805-814, 1979
- 4) Reimer KA, Jennings RB : *The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. Lab Invest* 40 : 633-644, 1979
 - 5) Ganz W, Buchbinder N, Marcus H, Mondkar A, Maddahi J, Charuzi Y, O'Connor L, Shell W, Fishbein MC, Kass R, Miyamoto A, Swan HJC : *Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. Am Heart J* 101 : 4-13, 1981
 - 6) Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, Rutsch W, Scharlt M, Merx W, Dorr R, Mathey D, Kuck K : *Changes in left ventricular function after intracoronary streptokinase infusion in clinically evolving myocardial infarction. Am Heart J* 102 : 1188-1193, 1981
 - 7) O'Neill W, Jimmis GC, Bourdillon PD : *A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. N Engl J Med* 314 : 812-818, 1986
 - 8) Maroko PR, Libby P, Ginks WR, Bloor CM, Shell WE, Sobel BE, Ross J : *Coronary artery reperfusion. I. Early effects on local myocardial function and the extent of myocardial necrosis. J Clin Invest* 51 : 2170-2176, 1972
 - 9) Puri PS : *Modification of experimental myocardial infarct size by cardiac drugs. Am J Cardiol* 33 : 521-528, 1974
 - 10) Heyndricks GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF : *Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. J Clin Invest* 56 : 978-985, 1975
 - 11) Kloner RA, DeBoer LWV, Darsee JR, Ingwall JS, Hale S, Tumas J, Braunwald E : *Prolonged abnormalities of myocardium salvaged by reperfusion. Am J Physiol* 241 : H591-H599, 1981
 - 12) Bush LR, Buja LM, Samowitz W, Rude RE, Wathen M, Tilton GD, Willerson JT : *Recovery of left ventricular segmental function after long-term reperfusion following temporary coronary occlusion in conscious dogs : Comparison of 2-and 4-hour occlusions. Circ Res* 53 : 248-263, 1983
 - 13) Lavalley M, Cox D, Patrick TA, Vatner SF : *Salvage of myocardial function by coronary artery reperfusion 1, 2, and 3 hours after occlusion in conscious dogs. Circ Res* 53 : 235-247, 1983
 - 14) Lang TW, Corday E, Gold H, Meerbaum S, Rubins S, Costantini C, Hirose S, Osher J, Rosen V : *Consequences of reperfusion after coronary occlusion : Effects on hemodynamic and regional myocardial metabolic function. Am J Cardiol* 33 : 69-81, 1974
 - 15) Banka VS, Chadda KD, Helfant RH : *Limitations of myocardial revascularization in restoration of regional contraction abnormalities produced by coronary occlusion. Am J Cardiol* 34 : 164-170, 1974
 - 16) Mathur VS, Guinn GA, Burris WH : *Maximal revascularization (reperfusion) in intact conscious dogs after 2 to 5 hours of coronary occlusion. Am J Cardiol* 36 : 252-261, 1975
 - 17) Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML : *Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. J Clin Invest* 58 : 751-760, 1976
 - 18) Quinone MA, Gaasch WH, Alexander JK : *Influence of acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man. Circulation* 53 : 293-302, 1976
 - 19) Wallace AG, Mitchell JH, Skinner NS : *Duration of the phases of left ventricular systole. Am J Physiol* 205 : 30-36, 1963
 - 20) Weisfeldt ML, Scully HE, Frederiksen J, Rubenstein JJ, Pohost GM, Beierholm E, Bello AG, Dagget WM : *Hemodynamic determinants of maximum negative dP/dt and periods of diastole. Am J Physiol* 227(3) : 613-621, 1974

- 21) Tennant T, Wiggers CJ : *Effect of coronary occlusion on myocardial contraction. Am J Physiol* 112 : 351-361, 1935
- 22) Kumar R, Hood WB, Joison J, Joison J, Norman JC, Abelmann WH : *Experimental myocardial infarction. II. Acute depression and subsequent recovery of left ventricular function : serial measurements in intact conscious dogs. J Clin Invest* 49 : 55-62, 1970
- 23) Theroux P, Ross J, 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
- 24) Kumada T, Karliner JS, Pouleur H, Gallagher KP, Shirato K, Ross J : *Effects of coronary occlusion on early ventricular diastolic events in conscious dogs. Am J Physiol* 237(5) : H542-H549, 1979
- 25) McLaurin LP, Rolett EL, Grossmann W : *Impaired left ventricular relaxation during pacing-induced ischemia. Am J Cardiol* 32 : 751-757, 1973
- 26) Mann T, Goldberg S, Mudge GH, Grossman W : *Factors contributing to altered left ventricular diastolic properties during angina pectoris. Circulation* 59 : 14-19, 1979
- 27) Langer GA : *Ion fluxes in cardiac excitation and contraction and their relation to myocardial contractility. Physiol Rev* 48 : 708-757, 1968
- 28) Kurnik PB, Courtois MR, Ludbrook PA : *Diastolic stiffening induced by acute myocardial infarction is reduced by early reperfusion. J Am Coll Cardiol* 12 : 1029-1036, 1988
- 29) Roan P, Scales F, Saffer S, Buja LM, Willerson JT : *Functional characterization of left ventricular segmental responses during the initial 24h and 1 wk after experimental canine myocardial infarction. J Clin Invest* 64 : 1074-1088, 1979
- 30) Vokonas PS, Pirzada FA, Hood WB : *Experimental myocardial infarction. XII. Dynamic changes in sequential mechanical behavior of infarcted and noninfarcted myocardium. Am J Cardiol* 37 : 853-859, 1976
- 31) DeBoer LWV, Ingwall JS, Kloner RA, Braunwald E : *Prolonged derangement of canine myocardial purine metabolism after a brief coronary artery occlusion not associated with anatomic evidence of necrosis. Proc Nat Acad Sci* 77 : 5471-5475, 1980
- 32) Reimer KA, Hill ML, Jennings RB : *Prolonged depletion of ATP and of the adenine nucleotide pool due to delayed resynthesis of adenine nucleotides following reversible myocardial ischemic injury in dogs. J Molec Cell Cardiol* 13 : 229-239, 1981
- 33) Braunwald E, Kloner RA : *The stunned myocardium : prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation* 66 : 1146-1149, 1982
- 34) Balke CW, Kaplinsky E, Michelson EL : *Reperfusion ventricular tachyarrhythmias : Correlation with antecedent coronary artery occlusion tachyarrhythmias and duration of myocardial ischemia. Am Heart J* 101 : 449-455, 1981
- 35) Penkoske PA, Sobel BE, Corr PB : *Disparate electrophysiological alterations accompanying dysrhythmia due to coronary occlusion and reperfusion in the cat. Circulation* 58 : 1023-1035, 1978
- 36) Sheridan DJ, Penkoske PA, Sobel : *Alpha adrenergic contributions to dysrhythmia during myocardial ischemia and reperfusion in cats. J Clin Invest* 65 : 161-171, 1980
- 37) Bernier M, Hearse DJ, Manning AS : *Reperfusion-induced arrhythmias and oxygen derived free radicals. Circ Res* 58 : 331-340, 1986
- 38) Harris AS : *Potassium and experimental coronary occlusion. Am Heart J* 92 : 223-230, 1966
- 39) Manders WT, Vatner SF : *Effects of sodium pentobarbital anesthesia on left ventricular function and distribution of cardiac output in dogs, with particular reference to the mechanism of tachycardia. Circ Res* 39 : 512-517, 1976