

관상동맥우회술 시 동맥도관 경련의 예방 효과: 술 중 Nitroglycerin 및 Diltiazem의 비교

계명대학교 의과대학 마취통증의학교실 및 *흉부외과학교실

이용철 · 장영호 · 유진균 · 김진모 · 박남희* · 최세영*

Preventive Effect of Conduit Vessel Spasm after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery

Yong Cheol Lee, M.D., Young Ho Jang, M.D., Jin Gyu Yoo, M.D. Jin Mo Kim, M.D., Nam Hee Park, M.D.*, and Sae Young Choi, M.D.*

Departments of Anesthesiology and Pain Medicine and *Thoracic and Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

Background: Use of radial artery (RA) for coronary artery bypass grafting (CABG) is an increasingly common practice. The objective of our study was to compare the effects of two drugs as antispastic agents in patients undergoing CABG.

Methods: Sixty patients, submitting to CABG using the RA, were randomly assigned to two treatment groups (n = 30 in each group). Following the induction of anesthesia, the two groups were administered either 0.2-2µg/kg/min nitroglycerin or 0.05-0.1 mg/kg/hr diltiazem as a continuous IV infusion. CABG in both groups was performed as per standard surgical protocol.

Results: The peak serum creatinine phosphokinase-MB level (59.3 ng/ml for nitroglycerin treatment versus 57.7 ng/ml for diltiazem treatment), postoperative ejection fraction (52.3% versus 48.4%), duration of stay in the ICU and total length of hospital stay were not significantly different between the groups (P > 0.05). However, the need for inotropic agents to prevent or treat intraoperative hypotension was less for patients in the nitroglycerin group than for patients in the diltiazem group (60.0% to 83.3%).

Conclusions: Our results indicate that nitroglycerin is superior to diltiazem as an antispastic agent. We suggest that nitroglycerin should be the agent for choice for the prevention of conduit RA spasm. (Korean J Anesthesiol 2005; 48: 274~81)

Key Words: coronary artery, diltiazem, nitroglycerin, spasm.

서 론

관상동맥우회술은 좁아져 있는 관상동맥의 원위부에 동맥 또는 정맥도관을 이용하여 우회로를 만들어 주는 수술로 허혈성 병변이 있는 심근을 재관류함으로써 심근경색을 예방하고 심실 기능을 보존하여 장기 생존율을 증가시키는데 그 목적이 있다. 관상동맥우회술에 사용되는 도관으로는 내유동맥, 요골동맥 또는 우위대망동맥 등의 동맥이식편, 그리고 대복계정맥 등의 정맥이식편이 있으며, 이들 중 좌측 내유동맥은 장기 개방성이 가장 뛰어나고 도관 획득을

위한 추가적인 절개가 필요하지 않다는 점에서 일차적으로 선호되는 도관이다.¹⁾ 그 밖의 도관들은 각기 장단점을 가지고 있어 심혈관외과 의사의 선호도에 따라 달리 선택되어 지는데 각 도관별 장기 개방률에 대한 연구 결과가 알려지면서 동맥이식편이 정맥이식편에 비해 상대적으로 우수한 것으로 알려져 있어 최근에는 우측 내유동맥, 요골동맥, 또는 우위대망동맥 등을 사용하여 완전 동맥도관만을 이용한 수술이 점차 증가하는 추세이다.

그러나 동맥이식편은 정맥이식편에 비하여 이식편의 경련으로 인한 심근 혈류량의 감소 등과 같은 합병증이 발생할 수 있으며, 이는 결국 장기 개방성에 상당한 영향을 미치게 된다. 1970년대에 Carpentier 등에²⁾ 의하여 처음 시도되었던 요골동맥의 사용이 그 대표적인 사례인데 수술 후 혈관경련으로 인한 도관 개방성의 감소로 사용이 급격히 감소되었으나³⁾ 이후 적출기술의 발달과 항경련성 약물들이 사용되면서 새로이 그 사용이 증가되었다.^{4,5)} 이러한 점에서 관상동맥우회술을 위한 동맥도관 사용 시 세심한 도관의

논문접수일 : 2005년 1월 4일

책임저자 : 장영호, 대구광역시 중구 동산동 194번지

계명대학교 동산의료원 마취통증의학교실

우편번호: 700-712

Tel: 053-250-7287, Fax: 053-250-7240

E-mail: weonjo@dsmc.or.kr

석사학위논문임.

획득 및 적절한 항경련성 약물의 사용이 매우 중요하며, 특히 도관동맥의 경련 예방은 관상동맥우회술 예후의 중요한 인자라 할 수 있다. 특히 술 후 발생하는 혈관경련은 심근경색, 부정맥, 저심박출증 등의 심각한 합병증을 유발하기도 하며,^{3,6)} 사망에까지 이르게 할 수 있어 술 중 및 술 후에 적절한 항경련성 약물의 사용은 환자 예후에 가장 중요한 인자가 된다.

도관동맥의 경련을 예방하기 위한 혈관확장제로는 칼슘통로차단제,^{7,8)} nitroglycerin,^{9,10)} α-아드레날린성 길항제,¹¹⁾ isosorbide dinitrate¹²⁾ 등이 있으며, 이 중 칼슘통로차단제와 nitroglycerin이 대표적으로 사용된다. 칼슘통로차단제는 도관동맥, 특히 요골동맥의 경련 예방을 위하여 심혈관외과 의사에 의하여 흔히 사용되는 약제로 diltiazem이 대표적인데 이 약물의 혈관경련 억제 효과에 대해서는 아직까지 논란이 있으며,^{13,14)} 또한 음성 변력성(inotropic) 및 변시성(chronotropic) 작용이 있어 관상동맥우회술 환자에 해로운 작용을 나타낼 수 있는 단점이 있다. 한편 nitroglycerin은 심근경색의 예방과 치료를 위하여 가장 흔히 사용되는 약물 중의 하나로 관상동맥우회술의 빈도가 증가함에 따라 이 약물에 대한 관심이 더욱 증가하고 있다. 그러나 nitroglycerin은 질산염(nitrate) 내성이 있는 경우 혹은 사용 후 투여 중지에 따른 급단 증상이 있는 경우가 있어 이 약물의 사용에 제한점이 있을 수 있다. Zvara 등은¹⁵⁾ 관상동맥우회술 동안 nitroglycerin 투여가 심근허혈 발생 빈도를 감소시키지는 못한다고 하였으나 Shapira 등은⁹⁾ 관상동맥우회술 환자에서 nitroglycerin이 도관동맥의 경련을 감소시키는 효과가 있다고 하였다. 이처럼 관상동맥우회술 시 nitroglycerin 투여로 인한 혈관경련 및 심근허혈 예방 효과에 대해서는 아직까지 상당한 논란이 되고 있다.

이에 본 연구에서는 관상동맥우회술을 시행 받은 환자를 대상으로 혈관경련 예방을 위한 nitroglycerin과 diltiazem 투여에 따른 술 중 및 술 후 경과를 비교 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

관상동맥우회술을 시행 받은 환자들 중 응급수술이나 관막질환 등과 같은 추가적인 수술이 필요했던 환자를 제외한 선택적 수술을 시행 받은 60명의 환자를 대상으로 후향적 조사를 시행하였다. 모든 대상 환자들의 관상동맥우회술은 체외순환 하에 시행되었으며, 요골동맥을 이용하지 않은 관상동맥우회술은 본 연구에서 제외하였다. 모든 환자들에서 전투약 및 마취유도와 유지는 동일한 방법으로 시행되었으며, 술 중 도관동맥의 경련을 예방하기 위한 목적으로 사용한 혈관확장제의 효과를 비교 분석하기 위하여 nitroglycerin을 사용한 군(n = 30)과 diltiazem을 사용한 군(n =

30)으로 나누어 조사하였다.

마취 전투약으로는 midazolam 7.5 mg을 수술 전날 밤 경구 투여하였으며, 수술 30분전에 midazolam 2.5-3.0 mg, glycopyrrolate 0.2 mg 및 morphine sulfate 3 mg을 근주하였다. 모든 환자에서 20 게이지 카테터(Angiocatheter, Becton Dickson, USA)로 우측 요골동맥 혹은 상완동맥을 천자하여 직접 동맥압을 측정하였으며, 마취유도를 위하여 분당 6리터의 산소로 2-3분간 전산소화한 후 술 전 환자의 심실 기능 정도에 따라 alfentanil 5-10µg/kg 혹은 fentanyl 1-2 µg/kg 및 pentothal sodium 3-5 mg/kg를 정주하여 마취를 유도하였다. 근이완제는 vecuronium bromide 0.1 mg/kg 혹은 rocuronium bromide 0.7 mg/kg를 사용하였으며, 기관내삽관 후 기계적 환기(Servo ventilator 900C, Simens, Sweden)를 시행하였다. 근이완제는 술 중 필요에 따라 첫 부하용량의 1/2 혹은 1/3 용량을 추가 정주하였다. 우측 쇄골하정맥 혹은 내경정맥을 통하여 8.5 프렌치 폐동맥 카테터(Intro-Flex, Edwards Lifesciences, USA)를 거치하여 폐동맥압, 폐동맥폐쇄압 및 심박출량을 연속 측정(Vigilance[®] monitor, Edwards Lifesciences, USA)하였으며, 전신혈관저항을 함께 감시하였다. 좌측 쇄골하정맥 혹은 내경정맥을 통하여 18 게이지 이중관 중심정맥 카테터(Hydrocath[™], Becton Dickinson, Singapore)를 거치하여 약물과 혈액의 투여 경로로 이용하였다. 심전도를 부착하여 lead II와 V₅를 주로 감시하였고, 필요에 따라 12 lead 모두를 감시하였으며, 맥박산소계측기(Solar 8,000M, GE medical system, USA)를 부착하여 동맥산소포화도를 감시하였다. 체온 감시를 위하여 직장 및 비인강 내에 체온 측정용 탐침을 각각 삽입하였다. 마취유도 후 경식도 심초음파(CFM800C, Vingmed, Norway)를 삽입하여 수술 기간에 걸쳐 심장 기능을 감시하였다. 마취유지는 60-100% O₂ 및 0.5-2 vol% isoflurane과 함께 fentanyl 혹은 alfentanil을 각각 0.5-2µg/kg/min 및 0.5-1.5µg/kg/min 용량으로 연속 정주(STC-527, Terumo, Japan)하였다.

정중흉골절개술을 통하여 좌측 내유동맥을 골격화(skeletonization)하여 획득하였으며, Allen씨 검사를 시행하여 척골동맥 측부순환이 확인된 좌측 요골동맥을 Harmonic Scarpel (Ethicon, Endo-Surgery Inc., USA)을 이용하여 획득하였다. 필요에 따라서는 좌측 대복계정맥을 이식편으로 사용하기도 하였다. 획득한 모든 이식편은 혈관내로 He용액을 주입하였으며, 요골동맥과 복계정맥은 문합하기 전까지 verapamil과 nitroglycerin이 함유된 실은 용액에 담구어 보관하였는데 이 용액은 Ringer 용액 300 ml에 verapamil 5 mg, nitroglycerin 2.5 mg, heparin 500 U, 8.4% NaHCO₃ 0.2 mL를 혼합하여 만들어 사용하였다.¹⁶⁾ 수술은 체외순환 및 HTK (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate) 용액을 사용한 심정지 하에서 시행되었으며 이식편과 관상동맥의 문합은 다음과 같

은 방법으로 시행되었다. 우선 좌측 내유동맥과 요골동맥을 연결하여 복합도관을 만든 다음 내유동맥은 좌전하행지에 그리고 요골동맥은 좌회선지에 연결하였는데 요골동맥은 필요에 따라 연속문합(sequential anastomosis)으로 대각지나 첫번째 둔각지에 연결하였다. 또한 복제정맥은 우관상동맥의 분지에만 연결하였으며 근위부는 모두 상행대동맥에 연결하였다. 문합이 완료된 후 관상정맥동을 통하여 역행성으로 온혈을 주입한 뒤 대동맥 겸자를 풀었으며 체외순환 이탈 시 protamine sulfate를 투여하였다. 이때 필요에 따라 epinephrine, dopamine, dobutamine 등의 심근수축제가 사용되었다.

Nitroglycerin 군에서는 0.2-2µg/kg/min 용량의 nitroglycerin (Perlinganit[®], Schwarz Pharma, Germany)이, diltiazem 군에서는 0.05-0.1 mg/kg/hr 용량의 diltiazem (Herben[®], Hanil Pharmaceutical Co., Korea)이 연속 정주 되었다. 두 약물의 투여에 의하여 혈압이 마취유도 직후의 20% 이상 감소된 경우 혹은 수축기 혈압이 90 mmHg 이하인 경우에는 ephedrine 4-8 mg이 간헐적으로 투여되었다. Nitroglycerin과 diltiazem은 마취유도 후부터 수술 전기간에 걸쳐 투여되었으며, 중환자실에서 기계적 환기 이탈까지 투여되었다.

혈관확장제의 혈관경련 예방 효과를 비교하기 위하여 술 중 혈액학적 변화를 연속적으로 관찰하였으며, 심근수축제의 사용 유무를 비교하였다. 수술 전기간 동안 발생할 수 있는 심근경색을 확인하기 위하여 심전도 감시장치를 통해 새로운 비정상적인 Q파 또는 ST-T 분절의 의미 있는 상승이나 저하가 있는지를 관찰하였다. 한편 경식도 심초음파 검사를 이용하여 관상동맥우회술 후 술 전에 관찰되지 않았던 좌심근의 새로운 국소 심근운동 장애의 유무를 관찰하였다. 임상 화학적 검사로는 심근의 허혈성 손상 정도를 파악하기 위하여 수술 직후와 수술 6, 12, 24 및 48시간 후에 혈청 creatinine phosphokinase-MB (CPK-MB)치를 측정하여 비교하였다. 술 중 체외순환, 대동맥 교차차단 시간을 비교하였으며, 술 후 임상 경과를 비교하기 위하여 기계적 환기의 이탈 시간, 중환자실 체류시간, 재원기간, 그리고 사망이나 계획되지 않은 재수술 등을 포함한 합병증의 발생 유무를 비교하였다. 술 후 고혈압 조절을 위해서는 안지오텐신 변환 효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACE inhibitor)인 Losartan (Cozaar[®], Merck & CO Inc., USA) 50 mg이 경구 투여되었다. 수술 1주일 후 경흉 심초음파를 시행하여 심장 기능을 관찰하였으며, 술 전 및 술 후 심박출분율을 비교하였다.

통계학적 분석은 SPSS 통계 프로그램(version 12.0, SPSS Inc., USA)을 이용하였으며, 환자의 기본 사항, 체외순환, 대동맥 교차차단, 중환자실 체류시간 및 재원기간, 혈액학적 변화, 심박출분율, 혈청 CPK-MB 등은 t-test를 사용하여 비

Table 1. Demographic Data

	Nitroglycerin (n = 30)	Diltiazem (n = 30)
Age (yr)	60.5 ± 7.6	59.2 ± 7.5
Sex (M/F)	22/8	21/9
Body Weight (kg)	56.3 ± 7.5	58.2 ± 8.3
Past history		
Diabetes mellitus	11	11
Hypertension	7	7
Prior CVA	4	1
Dialysis	1	1
Preop ECG		
ST depression	9	5
ST elevation	3	3
T inversion	10	12
Abnormal Q	4	7

Values are mean ± SD or number of patients. CVA: cerebrovascular accident, ECG: electrocardiography.

교하였고, ephedrine 및 심근수축제 사용 등은 Fisher's exact test 방법을 이용하였다. 모든 결과는 P값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

환자들의 연령, 성별 및 체중에는 두 군간 유의한 차이가 없었다(Table 1). 과거력상 두 군에서 당뇨병이 각각 11명, 고혈압이 각각 7명이었으며, 뇌졸중은 nitroglycerin군에서 4명, diltiazem군에서 1명이 있었고, 신부전으로 인한 투석을 받은 환자가 각각 1명이었다. 술 전 심전도 검사상 ST 분절 이상, T파 역전 및 비정상 Q파 등의 허혈성 소견을 보인 경우는 nitroglycerin군이 26명, diltiazem군이 27명이었다. 이식 대상 혈관 수는 nitroglycerin군이 2.6 ± 0.7개, diltiazem군이 2.7 ± 0.8개로 유의한 차이가 없었다. 체외순환 시간, 대동맥 교차차단 시간, 기계적 환기 이탈 시간, 중환자실 체류 시간 및 재원기간 등은 두 군간 유의한 차이가 없었다. Nitroglycerin군의 2명(6.7%)과 diltiazem군의 5명(16.7%)에서는 두 약물의 투여에 따른 저혈압이 발생되어 간헐적으로 ephedrine이 정주되었다(P > 0.05). 체외순환 이탈 시 nitroglycerin군의 18명(60.0%), diltiazem군의 25명(83.3%)에서 epinephrine, dopamine, dobutamine 등의 심근수축제가 투여되어 diltiazem을 사용한 환자에서 보다 많은 심근수축제가 사용되었다(P = 0.04).

마취유도 후, 체외순환 이탈 후 및 수술 종료 직전 측정된 심박동수, 심박출량 및 폐동맥폐쇄압은 두 군간 유의한

차이가 없었다($P > 0.05$, Table 2). 마취유도 후 및 수술 종료 직전의 평균동맥압은 군간 차이가 없었으나 체외순환 이탈 시 nitroglycerin군에 비하여 diltiazem군에서 평균동맥압이 유의있게 증가하였다($P = 0.03$). 수술실에서 시행한 경식도 심초음파 검사에서는 두 군 모두 술 전에 관찰되지 않았던 새로운 국소 심근운동 장애는 관찰되지 않았다. 술 전 경흉 심초음파에 의해 측정된 심박출분율은 nitroglycerin군에서 술 전 24-77%, 술 후 28-80% 범위였으며, diltiazem

군에서는 술 전 30-77%, 술 후 32-83% 범위였다. Nitroglycerin군과 diltiazem군에서 술 전 평균 심박출분율은 각각 $52.0 \pm 13.0\%$, $48.8 \pm 13.9\%$ 였으며, 관상동맥우회술 1주일 후에는 각각 $52.3 \pm 12.5\%$ 와 $48.4 \pm 11.8\%$ 로 두 군간 유의한 차이가 없었다(Fig. 1).

수술 직후와 수술 6, 12, 24 및 48시간 후에 측정된 CPK-MB치는 nitroglycerin군이 각각 58.6 ± 51.7 , 61.0 ± 61.9 , 53.8 ± 45.9 , 34.1 ± 26.0 및 14.4 ± 18.7 ng/ml였으며, diltiazem군에서는 각각 41.3 ± 24.4 , 39.7 ± 41.9 , 40.3 ± 55.8 , 61.7 ± 51.5 및 10.0 ± 13.4 ng/ml로 수술 24시간 및 48시간 후 수치가 이전 측정 시점에 비하여 유의 있는 감소를 보였으나($P < 0.001$) 두 군간 유의한 차이는 없었다(Fig. 2). CPK-MB 최고치는 nitroglycerin군이 59.3 ± 21.2 ng/ml, diltiazem군이 57.7 ± 54.2 ng/ml로 두 군간 통계학적

Table 2. Surgical Profile and Causes of Reoperation and Death

	Nitroglycerin (n = 30)	Diltiazem (n = 30)
Number of grafts	2.6 ± 0.7	2.7 ± 0.8
CPB time (min)	135.3 ± 36.1	131.0 ± 31.2
ACC time (min)	87.6 ± 30.5	81.7 ± 21.7
Weaning time (hr)	12.1 ± 7.2	9.6 ± 7.8
ICU stay (day)	3.5 ± 1.8	3.5 ± 1.4
Discharge (day)	22.0 ± 6.8	19.8 ± 10.3
Use of ephedrine	2	5
Inotropic support	18	25*
Reoperation		
Number of patients	4	3
Causes	Postoperative bleeding (3) Wound infection (1)	Postoperative bleeding (3)
Death		
Number of patients	1	0
Causes	Massive bleeding (1)	

Values are mean ± SD or number of patients. CPB: cardiopulmonary bypass, ACC: aortic cross clamp, ICU: intensive care unit. *: $P < 0.05$ compared to the nitroglycerin group.

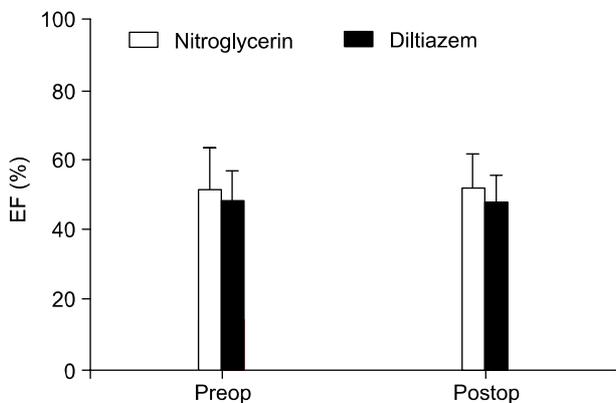


Fig. 1. Changes in pre- and post-operative ejection fraction (EF) by transthoracic echocardiography.

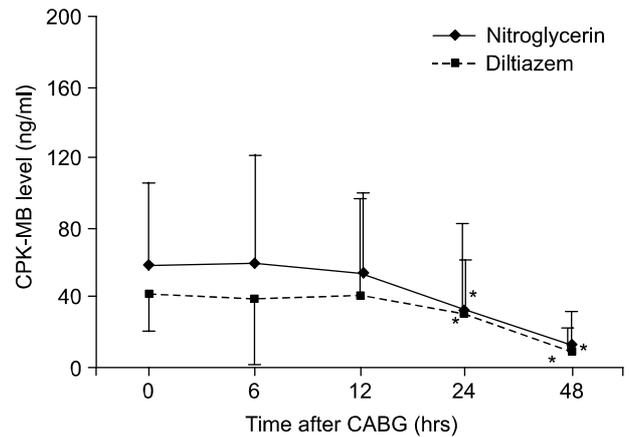


Fig. 2. Changes in post-operative serum creatinine phosphokinase-MB (CPK-MB) level after coronary artery bypass grafting surgery (CABG). *: $P < 0.05$ compared to the previous measurement.

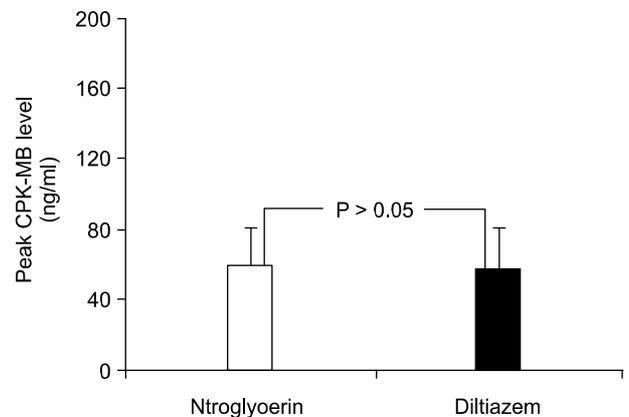


Fig. 3. Peak serum creatinine phosphokinase-MB (CPK-MB) level after coronary artery bypass grafting surgery.

Table 3. Intraoperative Hemodynamic Changes

	Nitroglycerin (n = 30)			Diltiazem (n = 30)		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
HR (bpm)	74.7 ± 13.0	90.8 ± 12.8	95.2 ± 12.4	72.2 ± 9.7	93.0 ± 11.8	92.4 ± 13.4
MAP (mmHg)	80.0 ± 7.8	77.4 ± 6.7	83.3 ± 11.7	84.9 ± 11.2	83.0 ± 7.1*	87.9 ± 15.6
CO (L/min)	3.97 ± 1.09	4.40 ± 1.11	4.31 ± 1.04	4.09 ± 1.20	4.53 ± 1.66	4.54 ± 1.26
PAOP (mmHg)	12.5 ± 3.7	13.0 ± 4.8	14.5 ± 4.9	12.7 ± 3.2	12.9 ± 3.8	14.2 ± 5.4

Values are mean ± SD. HR: heart rate, MAP: mean arterial pressure, CO: cardiac output, PAOP: pulmonary artery occlusion pressure, T1: after anesthetic induction, T2: 30 min after weaning of cardiopulmonary bypass, T3: immediate before post-operation, *: P < 0.05 compared to the nitroglycerin group.

유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

두 군에서 재수술 및 사망한 경우를 보면 nitroglycerin을 사용한 군에서 술 후 출혈 과다 3명, 창상 감염 1명으로 총 4명에서 재수술이 시행되었으며, diltiazem을 사용한 군에서는 3명의 환자에서 술 후 출혈이 발생되어 지혈을 위한 재수술이 진행되었다(Table 3). Nitroglycerin을 사용한 1명의 환자에서 대량 출혈로 인하여 사망하였다.

고 찰

관상동맥우회술 시 요골동맥의 사용은 1970년대에 Carpentier 등에²⁾ 의하여 처음 시도되었는데 동맥내막 비후 및 혈관경련 발생으로 인하여 사용이 감소되었으나³⁾ 적출기술의 발달과 항경련성 약물들이 사용되면서 새로이 그 사용이 증가되고 있다.^{4,5,17)} 본 연구에서 관상동맥우회술 시 도관혈관의 경련 예방을 위하여 상용량의 nitroglycerin 및 diltiazem을 연속 정주한 결과 술 후 심박출분율, 혈청 CPK-MB에서 두 군간 의미 있는 차이가 나타나지는 않았다. 그러나 diltiazem을 사용하는 경우에서 체외순환 이탈 시 심근수축제가 사용된 환자가 의미 있게 많았으므로 nitroglycerin의 사용이 보다 유용할 것으로 생각된다.

관상동맥우회술 초기에는 복제정맥을 도관혈관으로 이용하였으나 장기간 개방성 및 우수한 임상적 예후로 인하여 내유동맥이 많이 이용되어 왔다.^{1,18)} 그러나 내유동맥을 이용할 수 없는 경우 혹은 양측 내유동맥으로도 완전한 혈관재건이 불충분한 경우에는 요골동맥을 비롯하여 위대망동맥, 하복벽동맥 등과 같은 동맥들을 도관혈관으로 이용하게 되었다. 이 중에서도 요골동맥은 적출이 용이하고, 어떠한 목표 혈관이라도 이식이 가능할 정도로 길이가 충분하며, 내경이 관상동맥과 비슷하고, 두꺼운 근육벽으로 인하여 수술적 조작이 용이한 장점으로 인하여 최근 관상동맥우회술 시 널리 이용되고 있다.^{4,5,19-21)} 그러나 요골동맥은 내유동맥에 비하여 norepinephrine, serotonin, angiotensin II, endothelin

I 등에 의한 혈관수축 반응성이 증가되어 있으며,^{14,22-24)} noradrenalin에 대한 최대 혈관수축 반응은 내유동맥의 2배 정도로 혈관경련으로 인한 혈관 개방성의 감소 및 차단이 쉽게 발생할 수 있다는 단점을 가진다.²⁵⁻²⁷⁾ 또한 조직학적으로는 내경이 넓지만 많은 평활근세포를 지닌 두꺼운 중간층이 있고, 내탄력판이 부족해서 혈관내막 과형성이 일어나기 쉬우며, 맥관벽 혈관의 단절로 인한 허혈이 발생되기 쉽다.^{25,28)} 관상동맥우회술을 위하여 도관혈관으로 내유동맥, 요골동맥 및 복제정맥이 이용되지만 이상에서 언급한 바와 같이 혈관경련에 관한 사항은 요골동맥에서 가장 민감하므로 본 연구에서는 요골동맥을 이용하지 않은 관상동맥우회술은 연구에서 제외하였다.

관상동맥우회술 시 동맥도관 경련을 예방하기 위하여 다양한 혈관확장제들이 사용되고 있으나 이들 약물들의 효과에 대해서는 여전히 논란이 많은 상태이다. 칼슘통로차단제,^{7,8)} nitroglycerin,^{9,10)} α-아드레날린성 길항제,¹¹⁾ isosorbide dinitrate 등과¹²⁾ 같은 혈관확장제들이 대표적으로 임상에서 도입되어 왔으며, 이 중 칼슘통로차단제와 nitroglycerin이 관상동맥우회술 시 도관동맥 경련 및 이에 따른 심근허혈 예방을 위하여 대표적으로 사용되고 있다. 그러나 칼슘통로차단제와 nitroglycerin 중 어느 것이 도관동맥의 경련 예방 및 개방성 유지에 우수한지에 대해서는 아직까지 상당한 논란이 되고 있다. 칼슘통로차단제는 L-형 칼슘통로의_{d1c} subunit에 결합하는데 이 subunit는 칼슘통로 개구(pore) 형성의 주된 역할을 하는 부위이다. L-형 칼슘통로는 심근, 혈관평활근, 비혈관평활근 및 기타 조직 등에 존재하는데, 혈관조직에서 칼슘통로차단제에 의하여 L-형 칼슘통로가 차단되면 혈관평활근을 이완시켜 혈관이 확장된다.²⁹⁾ 칼슘통로차단제는 화학적 구조에 따라 크게 3가지로 구분되는데 nifedipine과 nicardipine이 속하는 dihydropyridine계와 verapamil이 속하는 phenylalkylamine계, diltiazem이 속하는 benzothiazepine계가 있다.²⁹⁾ Bond 등과¹³⁾ He와 Yang은³⁰⁾ dihydropyridine계인 nifedipine이 benzothiazepine계인 diltiazem에 비하여 더욱 혈

관 선택적으로 작용하여 도관동맥 경련을 억제하는데 도움이 된다고 하였다. 한편 Tabel 등은³¹⁾ 관상동맥우회술 시 diltiazem이 nitroglycerin보다 내유동맥의 혈류를 더욱 잘 유지시킨다고 보고하였으며, 특히 내유동맥의 혈관 경련이 잘 발생하는 하부의 개방성 유지에는 nitroglycerin 보다 diltiazem이 더욱 우수한 효과를 나타낸다고 하였다. Diltiazem의 경우 음성 변력성과 변시성 효과를 일으키며,²⁹⁾ 동맥도관을 이용한 관상동맥우회술 시 diltiazem을 사용한 환자의 30-40%에서 저혈압, 서맥 혹은 전도차단을 경험한다는 보고도 있지만^{4,18)} diltiazem은 대부분의 심혈관외과 의사에 의하여 경험적으로 선택되어 왔다.^{4,5,19-21,26,27)}

한편 nitroglycerin은 질산염계의 심혈관 작용 약물의 하나로 심근경색의 예방과 치료를 위하여 가장 흔히 사용되며, 관상동맥우회술의 빈도가 증가함에 따라 이 약물에 대한 관심이 더욱 증가하고 있다. 질산염은 강력한 혈관확장 작용을 가지는데, 효소 전환을 통하여 산화질소(nitric oxide)로 전환되며, 이산화질소는 혈관평활근 세포에서 guanylate cyclase를 자극하여 cyclic GMP를 증가시켜 세포내 칼슘 농도를 감소시킴으로 인하여 혈관 이완을 야기한다. Shapira 등은³²⁾ 관상동맥우회술 환자에서 nitroglycerin이 diltiazem보다 도관동맥 경련 예방 효과가 더욱 우수하다고 하였으며, Gabe 등은⁶⁾ diltiazem을 사용한 관상동맥우회술 시 심한 부정맥이 동반된 요골동맥 경련을 nitroglycerin 투여로 치료했다는 증례를 보고하여 nitroglycerin의 우수성을 뒷받침하였다. 이 외에도 Zabeeda 등은³³⁾ nitroglycerin이 내유동맥과 요골동맥 모두에서 혈관확장 효과가 우수하다고 하였고, Kalweit 등은¹⁰⁾ nitroglycerin이 증가된 관상동맥 저항을 정상화시키는 효과가 있다고 하였다.

관상동맥우회술에서 요골동맥의 도관을 위한 준비시 verapamil과 nitroglycerin 혼합액을 사용했을 때 작용 발현이 빠르고, 혈관이완 효과가 크며, 작용 지속시간이 길고, 이식편의 개방성에 중요한 역할을 하는 혈관내피 기능을 최대로 보존할 수 있다고 알려져 있다.^{34,35)} 본 연구에서는 적출된 좌측 요골동맥은 관상동맥우회술이 시행되기까지 pH 7.4인 30 μ mol/L의 verapamil과 nitroglycerin이 각각 함유된 실온 용액에 담구어 보관하였다. 이 용액은 Ringer 용액 300 mL에 verapamil 5 mg, nitroglycerin 2.5 mg, heparin 500 U, 8.4% NaHCO₃ 0.2 mL를 수술 시 혼합하여 만들어 사용하였다.¹⁶⁾

혈관경련 예방을 위하여 nitroglycerin 및 diltiazem을 술 중 사용 시 저혈압이 발생할 수 있다. 본 연구 대상 환자들에서 술 중 혈압 감소로 인해 ephedrine을 투여한 경우가 nitroglycerin군에서 2명(6.7%), diltiazem군에서 5명(16.7%)이 있었으나 실험 약제의 투여를 중단해야 할 정도로 심각하고 지속적인 저혈압 및 서맥이 발생된 경우는 없었다. 그러나

체외순환 이탈 시 심근수축제가 사용된 경우는 nitroglycerin군에서 18명(60.0%), diltiazem군에서 25명(83.3%)으로 유의한 차이가 있었다(P = 0.04). 이는 diltiazem을 투여함으로써 저혈압이 쉽게 발생할 수 있으며, 이에 따라 심근수축제 요구량이 증가한 것으로 생각된다. 또한 체외순환 이탈 후 평균 동맥압이 정상 범위 이내이지만 nitroglycerin군에 비하여 diltiazem군에서 높게 나타난 것 역시 심근수축제가 diltiazem군에서 많이 사용되었기 때문으로 생각된다. 한편 재수술은 nitroglycerin군에서 4명, diltiazem군에서 3명이 있었는데, 이 유는 술 후 과다 출혈 및 창상감염 등으로 이식편의 개방성 부전과는 무관한 경우였고, nitroglycerin군에서 대량출혈로 1명이 사망하였는데 이 역시 이식편의 기능 부전이 직접적인 사인으로 작용한 것은 아니었다.

본 연구는 다음과 같은 몇 가지 문제점을 가지고 있다. 우선 대상 환자들의 수가 각 군 30명씩으로 적어 두 약물 사용에 따른 부작용 및 합병증에 대한 정확한 결과를 판단하기에는 무리가 따를 수 있다. 또한 혈관확장제를 사용하지 않은 대조군이 없어 두 약물의 효과를 객관적으로 확인할 수는 없었다. 그러나 두 약물 모두 정도의 차이가 있는 하지만 실험적 및 임상적으로 혈관경련 예방 효과가 있음은 이미 알려져 있으므로 대조군을 위하여 혈관확장제를 사용하지 않는 군을 인위적으로 연구할 필요는 없다고 판단된다. 그리고 이들 환자들에 대한 예후를 보다 분명히 알기 위해서는 장기간의 추적 조사가 필요할 것으로 생각된다.

이상의 연구 결과 nitroglycerin 및 diltiazem을 도관동맥의 경련 예방을 위하여 투여 및 비교한 결과 술 후 심박출분율 및 혈청 CPK-MB치는 두 군간 의미 있는 차이가 나타나지는 않았다. 그러나 diltiazem을 사용하는 경우에는 술 중 혈압 감소로 인한 심근수축제 요구량이 의미 있게 증가되었으므로 nitroglycerin의 사용이 보다 유용할 것으로 생각된다. 끝으로 본 연구에서 실험군의 수가 두 군 각각 30명으로 약물의 혈관경련 예방 효과를 비교하기에 부족할 수도 있다는 점과 장기간의 예후를 추적하지는 못하였다는 점을 연구의 아쉬운 점으로 생각한다. 또한 이식될 혈관이 어떤 목표 혈관으로 이용되었는지에 따른 예후의 관찰도 앞으로 더욱 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al: Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986; 314: 1-6.
2. Carpentier A, Guermontprez JL, Deloche A, Frechette C, DuBost C:

- The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann Thorac Surg* 1973; 16: 111-21.
3. Fisk RL, Brooks CH, Callaghan JC, Dvorkin J: Experience with the radial artery graft for coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* 1976; 21: 513-8.
 4. Shapira OM, Alkon JD, Aldea GS, Madera F, Lazar HL, Shemin RJ: Clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting with preferred use of the radial artery. *J Card Surg* 1997; 12: 381-8.
 5. Acar C, Jebara VA, Portoghese M, Beyssen B, Pagny JY, Grare P, et al: Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 652-9.
 6. Gabe ED, Figal JC, Wisner JN, Laguens R: Radial artery graft vasospasm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 102-4.
 7. Wei W, Floten HS, He GW: Interaction between vasodilators and vasopressin in internal mammary artery and clinical significance. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 516-22.
 8. Lassnigg A, Wutte M, Grubhofer G, Chevtchik O, Podesser B, Simon-Kupilik N, et al: Diltiazem versus nitroglycerin for myocardial protection following coronary artery bypass grafting as assessed by dobutamine stress echocardiography. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 439-45.
 9. Shapira OM, Alkon JD, Macron DS, Keaney JF Jr, Vita JA, Aldea GS, et al: Nitroglycerin is preferable to diltiazem for prevention of coronary bypass conduit spasm. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 883-9.
 10. Kalweit GA, Schipke JD, Godehardt E, Gams E: Changes in coronary vessel resistance during postischemic reperfusion and effectiveness of nitroglycerin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1011-8.
 11. Conant AR, Shackcloth MJ, Oo AY, Chester MR, Simpson AW, Dihmis WC: Phenoxybenzamine treatment is insufficient to prevent spasm in the radial artery: the effect of other vasodilators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 448-54.
 12. Paz Y, Frolkis I, Kramer A, Pevni D, Shapira I, Lev-Ran O, et al: Comparison of vasoactive response of left and right internal thoracic arteries to isosorbide-dinitrate and nitroglycerin: an in vitro study. *J Card Surg* 2003; 18: 279-85.
 13. Bond BR, Zellner JL, Dorman BH, Multani MM, Kratz JM, Crumbley AJ 3rd, et al: Differential effects of calcium channel antagonists in the amelioration of radial artery vasospasm. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1035-40.
 14. Arena G, Abbate M: Is calcium antagonist administration necessary after aortocoronary bypass with the radial artery? *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 256-8.
 15. Zvara DA, Groban L, Rogers AT, Prielipp RC, Murphy B, Hines M, et al: Prophylactic nitroglycerin did not reduce myocardial ischemia during accelerated recovery management of coronary artery bypass graft surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 571-5.
 16. He GW: Arterial grafts for coronary artery bypass surgery. Singapore, Springer-Verlag. 1999, p 246.
 17. Amano A, Takahashi A, Hirose H: Skeletonized radial artery grafting: improved angiographic results. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1880-7.
 18. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, et al: Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 855-72.
 19. Brodman RF, Frame R, Camacho M, Hu E, Chen A, Hollinger I: Routine use of unilateral and bilateral radial arteries for coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 959-63.
 20. Acar C, Ramsheyi A, Pagny JY, Jebara V, Barrier P, Fabiani JN, et al: The radial artery for coronary artery bypass grafting: clinical and angiographic results at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 981-9.
 21. Sundt TM 3rd, Barner HB, Camillo CJ, Gay WA Jr: Total arterial revascularization with an internal thoracic artery and radial artery T graft. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 399-404.
 22. Chardigny C, Jebara VA, Acar C, Descombes JJ, Verbeuren TJ, Carpentier A, et al: Vasoreactivity of the radial artery: comparison with the internal mammary and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. *Circulation* 1993; 88: 115-27.
 23. He GW, Yang CQ: Radial artery has higher receptor-mediated contractility but similar endothelial function compared with mammary artery. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1346-52.
 24. Liu JJ, Chen JR, Buxton BF: Unique response of human arteries to endothelin B receptor agonist and antagonist. *Clin Sci* 1996; 90: 91-6.
 25. Buxton B, Fuller J, Gaer J, Liu JJ, Mee J, Sinclair R, et al: The radial artery as a bypass graft. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 591-8.
 26. da Costa FD, da Costa IA, Poffo R, Abuchaim D, Gaspar R, Garcia L, et al: Myocardial revascularization with the radial artery: a clinical and angiographic study. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 475-9.
 27. Chen AH, Nakao T, Brodman RF, Greenberg M, Charney R, Menegus M, et al: Early postoperative angiographic assessment of radial artery grafts used for coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1208-12.
 28. van Son JA, Smedts F, Vincent JG, van Lier HJ, Kubat K: Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 703-7.
 29. Abernethy DR, Schwartz JB: Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999; 341: 1447-57.
 30. He GW, Yang CQ: Comparative study on calcium channel antagonists in the human radial artery: clinical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 94-100.
 31. Tabel Y, Hepaguslar H, Erdal C, Catalyurek H, Acikel U, Elar Z, et al: Diltiazem provides higher internal mammary artery flow than nitroglycerin during coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 553-9.
 32. Shapira OM, Xu A, Vita JA, Aldea GS, Shah N, Shemin RJ, et al: Nitroglycerin is superior to diltiazem as a coronary bypass conduit vasodilator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 906-11.

33. Zabeeda D, Medalion B, Jakobshvilli S, Ezra S, Schachner A, Cohen AJ: Comparison of systemic vasodilators: effects on flow in internal mammary and radial arteries. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 138-41.
34. He GW, Yang CQ: Use of verapamil and nitroglycerin solution in preparation of radial artery for coronary grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 610-4.
35. He GW: Verapamil plus nitroglycerin solution maximally preserves endothelial function of the radial artery: comparison with papaverine solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 1321-7.
-