

# Pathophysiologic Responses to Cardiopulmonary Bypass

이화여자대학교 흉부외과

원 용 순

심폐바이패스가 인체에 미치는 영향은 매우 광범위하게 나타난다. 이에 관한 연구가 계속되면서 지금까지 이해되고 있는 것보다 더 많은 병태생리 효과가 있다는 것이 밝혀지고 있다. 아직까지 완전한 이해는 어려우며 새로운 손상기전들이 밝혀지면서 심폐바이패스의 방법이 계속 변하고 있는 실정이다. 지금까지 밝혀진 심폐바이패스의 병태생리에 관해 간략하게 알아보려고 한다.

## A. ENDOCRINE RESPONSE TO CPB

### 1) posterior pituitary

#### (1) Antidiuretic Hormone (ADH; Vasopressin)

세포의 체액의 삼투압을 조절하며 평활근에 직접 작용하여 혈관수축을 일으킨다. ADH는 외상, 수술, 생리적 자극에 의해 분비된다. 개심술시 분비가 증가되어 cardiopulmonary bypass(CPB) 30분후 가장 높게 나타나며 수술후 6시간후 정상으로 된다.

### 2) Anterior pituitary

Gonadotropic Hormones(LH, FSH, Prolactin)은 CPB후 저하되어 수술 2일 후부터 정상으로 회복한다. Adrenocorticotrophic Hormone(ACTH)은 CPB동안 상승하여 부신피질에서 cortisol분비를

촉진시킨다. Growth hormone(GH)은 단백질 합성을 촉진하고 당분해를 억제하여 단백질대사를 줄인다. CPB후 120분까지 급격히 상승하여 CPB후 6시간 지난뒤 정상으로 된다.

### 3) Pancreatic function

CPB 중에는 hypothermia, coetisol 및 catecholamine 상승, insuline 분비저하, GH 상승 등에 의해 glucose분해가 억제된다. CPB중 insulinf 분비는 체온, blood flow pattern, glucose level에 따라서 영향을 받는다. 저온에 의해 insulinf 분비가 저하되며 CPB 2시간후 정상화된다. 당뇨병자에서는 Insulinf 분비가 CPB에 의해서 더욱 저하되어 insulinf 요구량이 수술전보다 6배까지 상승할 수 있다. Non-insulin-dependent DM에서는 insulinf이 더욱 많이 필요하며 hyperosmolar nonketotic coma의 위험성이 높아진다. CPB중 고혈당의 원인은 catecholamine, cortisol 상승에 의한 hepatic glycogenolysis와 glucagon release, 저체온과 insulinf 분비저하에 의한 당분해저하가 주된 원인이다.

### 4) Adrenal gland

cortisol은 스트레스 홀몬으로서 수술중 분비가 증가된다. 수술 시작후 증가하여 수술후 약 24시간후 정상으로 된다. 마취방법에 의해 상승정도가 많이 달라진다. epinephrine, norepinephrine도 수

술에 의해서 상승하는데 수술자극에 의해 분비가 많이 되면서 CPB에 의한 저체온과 pulmonary bypass 때문에 대사가 적게 되기 때문이다. 수술내용과 마취방법에 따라 상승 양상이 달라지며 ADH와 함께 수술후 일시적으로 나타나는 고혈압의 원인이 될 수 있다.

### 5) Parathyroid and Thyroid gland

CPB 중 parathyroid hormone (PTH)은 분비가 저하되어 혈중 calcium, magnesium 농도를 저하시킨다. thyroid hormone (T3, T4)은 myocardial  $\beta$ -adrenergic receptor sensitivity 상승, oxygen consumption 상승, cardiac output 상승, 말초혈관 확장, 신혈류 상승 등 심혈관계에 중요한 영향을 미친다. T3는 CPB 후 감소하여 수술 24시간 후에도 상당히 저하돼 있으며 약 5~7일 후에 정상으로 된다. CPB 후 T3를 투여하여 수술후 심근수축이 호전됐다는 보고가 있다.

## B. Hemostasis Response to CPB

CPB를 이용한 수술의 약 10~20%에서 다량의 출혈이 나타나고 3~5%는 출혈때문에 재수술을 한다. CPB 후 출혈경향이 나타나는 이유는 혈소판 기능저하, 혈액응고인자 소모, 혈액희석 효과, fibrinolysis, 저체온, 내분비계 이상, 약물작용 등이 복합적으로 작용한다. heparin은 contact activation factors, platelet activation에 대해서는 억제 효과가 적다. extracorporeal circuit (ECC)의 인공표면과 혈액이 접촉하면 우선 단백질이 인공표면에 침착하여 변성이 일어나는데 이 단백질막에 의해 혈소판이 활성화된다. 활성화된 혈소판은 PF-4,  $\beta$ -TG, thromboxane A2 등을 분비한다. 혈소판이 활성화되는 주요 표면은 산화기이며 막형산화기가 기포형 산화기에 비해 덜 활성화시킨다. CPB 후 혈소판의 기능이 저하되어 bleeding time이 길어지는데 대부분 CPB 2~4시간후 정상으로 회복된다. Factor XII는 ECC의 인공표면과 접촉하면

활성화되어 high-molecular-weight kininogen (HMWK)과 작용하여 Factor XI, prekallikrein을 활성화시킨다. heparin은 CPB 중 contact activation을 부분적으로만 억제하며 CPB에 의해 Factor XII은 약 70%가 활성화된다. activated factor XI은 intrinsic coagulation cascade를 활성화시키며 kallikrein은 kinin, fibrinolytic, complement system을 활성화시킨다. CPB는 fibrinolysis를 유발하는데 factor XII, kallikrein에 의한 intrinsic fibrinolysis와 endothelium-derived tissue plasminogen activator (tPA)에 의한 extrinsic fibrinolysis가 모두 작용한다. 이에 의해 생성된 plasmin은 factor VIII, V을 소모시키고 platelet의 Gp-receptors를 소모시켜서 platelet dysfunction을 유발한다. 수술 후 인공표면의 자극이 없으면 곧 fibrinolysis도 정상화된다. aprotinin은 protease binding site가 있어서 serine protease, trypsin, kallikrein, plasmin, elastase 등과 결합한다. aprotinin이 CPB 후 출혈 경향을 호전시키는 기전은 명확하지 않으나 intrinsic, extrinsic fibrinolysis cascade를 모두 억제하여 효과적인 antifibrinolytic agent로 여겨진다.

## C. Humoral Amplification System Response to CPB

factor XII에 의해 kallikrein-bradykinin cascade가 활성화되어 bradykinin이 생성되는데 bradykinin은 혈관의 투과성을 높이고, 소동맥 확장, 평활근 수축, 통증을 유발하는 작용을 가진다. kallikrein은 factor XII활성화를 촉진시키고 fibrinolysis를 유발한다. bradykinin은 폐혈관에서 주로 대사되는데 CPB 중에는 폐순환이 없으므로 대사가 지연된다.

complement system은 immunologic, traumatic, foreign body injury에 대한 신체방어기전을 나타내는 glycoproteins이다. complement cascade의 activation은 항원-항체 반응에 의해 진행되는 classical pathway와 혈액이 외부표면과 접촉하면 진

행되는 alternative pathway가 있다. CPB에 의한 보체활성화는 주로 alternative pathway에 의한 것이며 protamin 투여후 heparin-protamin 복합체에 의해 classical pathway가 활성화된다. C3a는 bypass 시간이 길수록, 환자의 나이가 어릴 수록 높게 나타난다. C3a, C5a는 혈관수축, 모세혈관투과율 증가 등의 작용으로 염증반응과 유사한 반응을 나타낸다. 또한 이들은 plasma carboxypeptidase에 의해 desArg 형태로 바뀌어 leukocyte를 활성화, 응집시킨다. 활성화된 leukocyte가 각 장기 특히 폐혈관에 응집하여 CPB후 organ dysfunction을 유발하게 된다.

CPB에 의해 세포막성분인 arachidonic acid cascade가 활성화되는데 cyclooxygenase에 의해 prostaglandins 이, lipooxygenase에 의해 leukotrienes가 만들어진다.

CPB에 의해 여러 cytokine의 혈중 농도가 변화된다. 이중 leukocyte간의 전달물질인 interleukin에 관한 연구가 활발히 이루어 지고 있다. interleukin-1(IL-1)은 CPB 24시간후 최고로 상승하는데 fever, vasodilation, capillary permeability 증가 등 염증반응과 유사한 작용을 만든다. 이외에도 여러 IL에 대한 연구가 진행 중이다.

#### D. Immunologic system response

CPB 후에는 antigen stimulated adaptive immunity보다는 nonspecific type immunity인 innate immunity가 더 손상받는다. 체외순환의 인공표면에 혈액이 접촉하면서 전신에 염증반응(whole body inflammation reaction)이 나타나게 되는데 이것은 coagulation cascade, fibrinolysis cascade, complement cascade, kallikrein-kinin cascade의 활성화물질에 의해서 일어나게 된다. 이들은 neutrophils을 활성화시켜서 aggregation, degranulation시켜서 neutrophils이 세균에 대항하여 phagocytosis, digestion하는 innate immunity 능력을 미리 소모시키게 만든다. 식균작용에 중요한 역할을 하는 im-

munoglobulins은 CPB에 의해 감소되거나 변성되어 수술후 면역력을 감소시킨다. T-lymphocyte에 의해 분비되어 B-lymphocyte을 plasma cell로 transformation시키는 IL-2도 저하된다. 즉, CPB는 complement와 immunoglobulin을 소모시키고 neutrophil, macrophage, lymphocyte dysfunction을 유발하여 세균에 대한 저항력을 감소시켜서 수술 후 감염의 위험성을 높인다.

#### E. Central Nervous System response to CPB

CPB에 의한 뇌기능 장애의 발생빈도는 검사법의 sensitivity나 기준치에 의해 많은 차이가 난다. CPB후 permanent neurologic deficit는 2~3% 이내에서 일어나지만 Psychomotor test에 의한 뇌기능장애는 15~70%에서 나타나며, 뇌조직 손상의 생화학적 지표인 CK-BB isoenzyme은 환자의 90%에서 상승한다. CPB후 stroke 발생은 carotid나 aorta의 atherosclerosis와 밀접한 연관이 있다. 뇌혈류(cerebral blood flow; CBF)는 평균동맥압이 50~150 mmHg 범위내에서는 50 mL/100g/min으로 유지되며 (autoregulation of CBF) 이때 cerebral metabolic rate for oxygen(CMRO<sub>2</sub>)은 3 mL/100g/min이다. CPB의 acid-base management 중  $\alpha$ -stat 방법에서는 autoregulation of CBF가 유지되나 pH-stat 방법에서는 CO<sub>2</sub>이 뇌혈관을 확장시키어 autoregulation이 유지되지 않는다.

CPB중 허혈상태에 빠진 뇌세포는 energy failure와 excitotoxicity의 기전에 의해 세포가 괴사된다. 뇌세포내의 ATP가 고갈되면 (energy failure) 세포막의 이온펌프 기능이 마비되어 Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, water가 세포내로 유입되고 cytotoxic amines (glutamate, NoE, dopamin, GABA)이 발생되어 DNA, proteins, phospholipids 등이 분해된다. 발생된 arachidonic acid와 platelet-activating factor (PAF)는 주변의 혈관을 수축시키어 허혈손상을 확대시킨다(excitotoxicity). 뇌조직에 산소공급이 부족해

지면 손상부의 중심부는 세포괴사가 일어나지만 그 주변에는 손상은 받았으나 괴사에는 이르지 않은 부위 (penumbra region)가 나타난다. 이 부위의 세포들은 energy failure 상태이나 이후에 일어나는 excitotoxic response를 호전시키면 회생시킬 수 있다.

CPB 중 뇌손상의 원인기전으로는 cerebral hypoperfusion, microembolization, macroembolization이 있다. membrane oxygenator, arterial filter 사용으로 microembolization을 줄일 수 있고 atherosclerosis가 있는 carotid a, aorta에서 예방적인 조치가 macroembolization을 줄일 수 있다. CPB 중 평균동맥압을 적절히 유지하여야 하며 저체온은 CMRO<sub>2</sub>을 감소시켜서 뇌기능 보존효과가 있다. 초저온하에서도 완전순환정지보다는 지속적인 혈류유지가 뇌기능보존에 효과적이다. 흡입마취제 중 enflurane, halothane, isoflurane, sevoflurane 등은 CMRO<sub>2</sub>를 낮추고 barbiturate, propofol, etomidate, benzodiazepine은 CBF와 CMRO<sub>2</sub>를 유지시켜 수술중 뇌기능 보호효과가 있다.

#### F. Other Organs Response to CPB

CPB 후에는 폐기능이 저하된다. CPB의 폐손상 기전으로는 우선 complement를 들 수 있다. C3a, C5a 등의 anaphylatoxin은 mast cell degranulation, chemotaxis of neutrophil, leucocytosis, increase vascular permeability 작용으로 폐세포를 손상시키고 C5b~C9 등 membrane attack complex는 membrane lysis로 세포를 파괴시킨다. 활성화

된 platelet, histamin, kallikrein-bradykinin도 폐조직에서 염증반응을 유발하며, 활성화된 neutrophil은 폐조직에 모여들어 NADPH-oxydase에 의해 free radicals을 만들고 myeloperoxidase, protease를 분비하여 자신의 세포를 파괴시킨다. methylprednisolone은 complement, neutrophil activation을 줄여서 폐기능 보존효과가 있고 PGE<sub>1</sub>, lidocain, nifedipine, desferoxamine 등은 neutrophil의 protease분비를 줄인다. nafamostat, aprotinin은 protease inhibitor로서 폐기능 보존효과를 기대할 수 있다. membrane oxygenator, heparin-bonding circuit 등은 complement 활성화를 저하시키는 효과가 있다.

CPB 후에는 위장의 산도가 감소하고, 위장관계의 혈류가 감소하며 간기능 수치가 상승한다. 고아밀라제혈증이 30~60%에서 나타나며 칼슘 투여, 저혈류순환과 관계가 있다. 그러나 대부분의 환자는 임상적으로는 소화기관의 기능에 큰 장애가 없으나, 수술후 저심박출증이 지속될 때 허혈성 기능장애가 나타날 수 있다.

CPB후 미미한 신기능 장애가 나타날 수 있다. 수술후 저혈류 상태가 지속되면 현저한 신기능 장애가 수일간 지속될 수 있는데 수술전 신기능 이상이 있었거나 심폐기 가동시간이 긴 경우 신부전은 빠질 위험성이 높아진다. CPB후 나타나는 신부전은 주로 ischemic tubular necrosis에 의하며 완전한 손상이 일어나기 전에 mannitol, furosemide, dopaminergic agent를 투여하면 신기능을 유지시키거나 뇨량을 유지시킬 수가 있다.