

개심수술후 혈장 단백 및 보체 (C₃, C₄)의 변화상 추적

남충희 * · 조영철 * · 고정관 * · 강창희 *
안욱수 * · 이철세 * · 노중기 * · 이길노 *

— Abstract —

The Changes of the Plasma Protein and the Complements (C₃, C₄) after Open Heart Surgery

C.H. Nam, M.D.* , Y.C. Cho, M.D.* , J.K. Koh, M.D.* , C.H. Kang, M.D.* ,
W.S. Ahn, M.D.* , C.S. Lee, M.D.* , J.K. Rho, M.D.* and K.R. Lee, M.D.*

The extracorporeal circulation has been much improved recently, but has yet much complex problems such as the protein denaturation and the activation of the complement system by the exposure of the blood to the foreign surface, which may result in such as the postperfusion syndrome.

We studied the changes of the plasma protein fractions by the electrophoresis and the complement consumption (C₃, C₄) by the immunodiffusion method in the patients undergoing cardiac operation from Mar. 1, 1986 to Aug. 31, 1986.

The results were summarized as follows:

1. γ -globulin fraction was decreased ($p < 0.02$ by paired t test, $N=25$), but α_1 -globulin was increased ($p < 0.001$ by paired t test, $N=25$) after operation.
2. C₃, C₄ were significantly reduced ($p < 0.001$ by paired t test, $N=14$) postoperatively and normalized from 24 hours after operation.
3. The consumption of C₃, C₄ had significant linear correlation (correlation coefficient $r=0.97$) and C₄ was more markedly reduced comparing with C₃, which probably means the complement activation by classical pathway in our bubble oxygenator group.

I. 서 론

개심술시 체외순환의 결과로 혈액이 외계면 (foreign surface)에 노출됨으로써 여러가지 결과가 초래된다. 특히 단백질 성분의 변성, 즉 surface polar force에

의해 단백질의 삼차 구조가 풀어짐 (uncoiling)으로써 변성이 일어났은 잘 알려진 사실이다¹⁻⁵⁾. 또한 이중면역 글로블린, 즉 감마 글로블린이 중요한 데 변성된 감마 글로블린에 의해, 또는 혈액의 외계면 노출에 의해 보체계 (complement system)를 활성화시키고^{6,7)}, 이들 보체의 활성화 물질의 작용으로 subsystem dysfunction, 즉 심장, 폐, 혈액응고계, 중추신경계 등에 기능부전을 초래하게 되어 술 후 환자 관리에 중요한 영향을 미친다^{8,9)}. 예를들면 보체 활성화 물질인 C_{3a}, C_{5a}가 anaphylatoxin으로 작용하여 membrane per-

* 순천향대학 의학부 흉부외과학 교실

* Dept. of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Soonchunhyang Medical College.

1986년 12월 3일 접수.

meability (투과성)를 증가시켜 조직 부종을 일으키고, chemotactic effect 에 의해 호중구(neutrophil)가 폐혈관에 sequestration 됨으로서 폐기능 저하를 초래하여 소위 "pump lung"이라는 결과를 가져오기도 한다⁸⁻¹².

본 순천향의대 흉부외과학 교실에서는 체외순환에 의한 개심술 환자를 대상으로, 혈장 단백질의 술후 변화와 보체(Complement) C₃, C₄의 변화를 추적 관찰하였다.

II. 대상 및 방법

1986년 3월 1일부터 1986년 8월 31일까지 시행한 개심술 환자를 대상으로 혈장단백 측정은 25명, 보체 측정은 14명에서 실시하였다.

혈장단백 측정 환자 25명은 남자 13명, 여자 12명이었고 나이는 3세에서 51세 사이였고, 심방 중격 결손증이 6명, 심실 중격 결손증이 13명, Fallot 씨 4증후군이 2명, 그외 폐동맥 협착, AV cnnal, 좌심방 섬유육종, 대동맥 치환술등이 각각 1명씩이었다.

혈청 보체 측정 환자 14명은, 남자 8명, 여자 6명이었고, 나이는 2세에서 44세 사이였으며 심방 중격 결손증이 3명, 심실 중격 결손증이 9명, 승모판 치환술, 대동맥판 치환술이 각각 1명씩이었다(Table 1).

Table 1. Clinical Materials

	P. Electrophoresis	Complement (C ₃ , C ₄)
CHD	23	12
AHD	2	2
Total	25	14

CHD: congenital heart disease
AHD: acquired heart disease

모든 환자에서 체외 순환 전 heparin을 몸무게 kg당 350 units를 투여하였고, Polystan roller pump, Polystan bubble oxygenator, Silicon tubings, Polystan reservoir를 이용하였다. Oxygenator의 충전액은 Hartman용액 1ℓ당 50% D/W 20mℓ, NaHCO₃ 45 mEq, Albumin 5 gm씩 섞었고, Manitol 0.5 gm/kg로 하였다.

혈액 회색은 humatocrit 30% 정도로 하였고, 혈액은 2일 이내의 신선한 혈액을 사용하였고, 충전액 및 체외순환 후에 Methyl prednisone 30 mg/kg을 투여하였다. 심마비 용액은 4°C의 St. Thomas hos-

pital solution No. 2를 사용하였고, 20 mℓ/kg을 60~80 cm 높이에서 주입하여 심마비를 유도하였고, 매 30분마다 반 량씩 반복 투여하였다. 또한 ice slush를 이용하여 심장 표면의 냉각을 유지하였고, 28°C~32°C의 중등도 저체온법을 이용하였다.

혈장단백 측정은 술전, 술후 제 1일 및 제 7일에 채혈하여 미 Helena사의 Titan III protein electrophoresis plate 즉 cellulose acetate support를 이용하였고, stain reagent로 Ponceau S를 사용하여 전기영동법에 의해 각 분획치를 측정하였다. 혈청 보체는 술전, 술후 1,2,3시간, 및 제 1, 제 7일에 채혈하여 Behring Werke의 NOR-partigen complement plate를 사용하여 면역 확산법으로 C₃와 C₄를 각각 측정하였으며, 이의 정상치는 C₃가 52.6~120 mg%이고, C₄는 20.5~49 mg%이다.

III. 결 과

전기 영동법에 의한 단백질 분획치의 측정 결과, 다음 표와 같은 결과를 얻었다(Table 2). 표 2 및 그림 1에서 보는 바와 같이 술전에 비해 α₁-globulin은 증가하였고(P<0.001, by paired t test, N=25), γ-globulin은 술후 현저히 감소하였다(P<0.02, by paired t test, N=25).

혈청 보체의 측정 결과, 역시 다음 표와 같은 결과를 얻었다(Table 3). 표 3와 그림 2에서 보는 바와 같이 C₃, C₄ 모두 술후 현저히 감소하여(P<0.001, paired t test, N=14) 술후 제 1일에 회복되기 시작하였으며, C₃는 정상범위내에서 술전보다 감소하였고, C₄는 정상범위 이하로 감소하여 C₄가 더 심한 감소를

Table 2. Changes of Protein Electrophoresis*

	Pre-op.	POD 1	POD 7
Total (gm%)	6.65±0.49	5.92±0.36	6.03±0.45
Albumin (%)	50.18±7.94	53.41±1.25	49.76±6.60
α ₁ (%)	2.80±1.02	4.37±1.25**	4.60±1.31
α ₂ (%)	11.93±3.43	9.92±3.16	12.69±3.14
Beta (%)	13.70±2.53	13.44±2.16	15.50±2.54
Gamma (%)	21.40±4.74	18.85±3.88***	17.34±3.19

* Mean ± Standard Deviation

** p<0.001 by paired t test, n=25

*** p<0.02 by paired t test, n=25

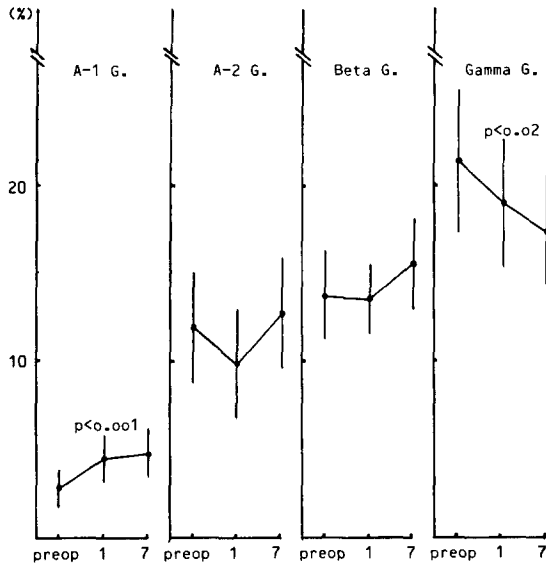


Fig. 1. The changes of the protein electrophoresis during pre and postoperative courses.

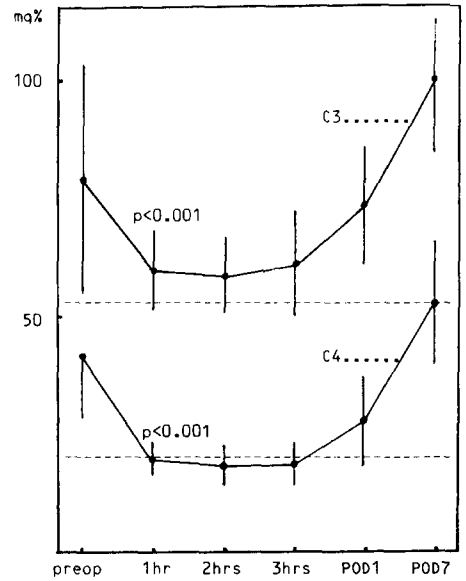


Fig. 2. The changes of C3 and C4 during pre and postoperative periods.

Table 3. Changes of Serum Complement C3 and C4*

	Preop	1 hr	2 hrs	3 hrs	POD 1	POD 7
C3 (mg%)	78.99	59.71**	58.88	60.92	73.69	100.92
	± 24.64	± 8.35	± 8.12	± 11.04	± 12.68	± 16.03
C4	41.79	19.83***	18.21	18.23	27.84	52.87
	± 13.92	± 3.79	± 4.03	± 4.34	± 9.29	± 12.90

* Mean ± Standard Deviation

** p<0.001 by paired t test, n=14

*** p<0.001 by paired t test, n=14

보였으며, 또한 C₃, C₄가 서로 직선적인 상관 관계를 가지고 감소하였다 (Fig. 3). 이는 주로 classical pathway에 의한 활성화 과정을 밝음을 의미한다고 해석된다. 또한 술후 제 7일에는 C₃, C₄ 모두 술전보다 오히려 증가하였다 (P<0.001, paired t test, N=14).

V. 고 안

최근 체외순환의 발달로 개심술 영역의 진보는 눈부시게 이루어지고 있다. 그러나 체외순환이 길면 길수록 술후 여러 장기의 기능 부전, 즉 폐, 심장 신장 및 혈액 응고계의 기능 부전으로 술후 환자의 예후에 지대한 영향을 미치는 주지의 사실이다⁸⁻⁹. 체외순환시 혈액의

외계면 접촉으로 일어나는 변화는 아주 복잡하지만, 그 중 혈장 단백질의 변성과 보체계의 활성화로 인한 변화가 중요한 부분을 차지한다.

혈장 단백질의 변성 원인은 여러 가지가 있지만, 주로 blood oxygenation 과정에서 gas-blood interface에서 변성 (denaturation) 된다고 한다¹⁻⁵. 단백질의 변성되는 mechanism은 surface polar force로 설명한다⁴⁻⁵.

즉 hydrophilic (polar) elements는 aqueous (plasma) 쪽으로, nonpolar element는 gas 쪽으로 배열됨으로서 결합력이 약한 수소이온 결합 등이 떨어져, 단백질의 2차, 3차 구조가 풀어짐으로서 여기서 fat가 유리되어, 체외순환시 100%에서 fat embolism을 유발하고¹³, 단백질의 변성이 초래된다.

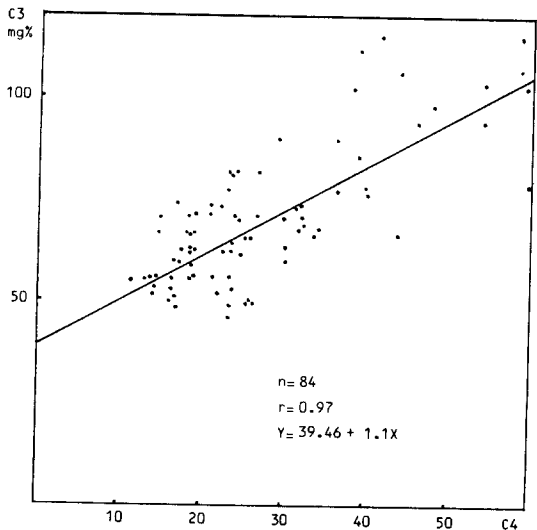


Fig. 3. Relationship between C3 and C4, including correlation coefficient and regression equation.

단백 변성중에서 γ -globulin 즉 immunoglobulin이 보체계를 활성화시킨다는 연구 결과가 많다⁶⁻⁷⁾. Parker¹⁴⁾ 등에 의하면 γ -globulin의 감소는 수술 제 8일에는 다시 정상화되고, γ -globulin도 감소함을 보여주었고, 그 중 Ig-G는 20 시간에 최저치를 보여주었는데, 저자들의 결과는 α_1 -globulin은 오히려 증가 추세를 나타냈고, γ -globulin은 역시 감소하였으며 수술 제 7일에도 정상화되지는 않았다.

혈청 보체의 활성화는 그림 4에서 보는 바와 같이 classical pathway와 alternating pathway가 있는데, 보체계의 활성화로 인체에 미치는 영향은 보체의 활성화 물질 때문이다. 보체의 작용을 크게 나누면, 가) 세포 투과성의 증가, 나) Chemotaxis, 다) Cell adherence, 라) cell damage 등으로 나뉘는데, 예를 들면 보체 활성화 물질인 C_{3a} , C_{5a} 가 anaphylatoxin으로서 작용하여, mast cell을 자극하고, histamine을 분비시켜, 세포 투과성이 증가되어 조직 부종을 일으키는 것이 그 예이다^{8,9,15)}. pump lung도 이와 같은 원리로 설명하

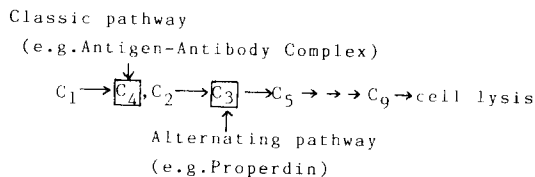


Fig. 4. Abbreviated scheme of complement activation pathways.

고 있다⁸⁻⁹⁾.

체의 순환시 보체계가 활성화되는 원인은 여러 가지가 있다.

첫째는 gas와 직접 접촉이 일어나는 bubble oxygenator에서 일어나며 주로 classical pathway를 밟는다고 한다¹⁶⁾. 저자들도 bubble oxygenator를 사용하여서인지 C_3 , C_4 감소가 유의성 있게 직선적인 관계를 보이면서, C_4 가 더 심한 감소를 보여 classical pathway를 밟음을 시사하였다.

둘째는 변성된 단백질, 특히 변성된 immunoglobulin이 보체를 활성화시킨다고 한다⁶⁻⁷⁾.

세째는 ischemic injured myocardial product에 의해서도 일어난다고 한다¹⁷⁻¹⁸⁾.

네째는 protamine-heparin complex에 의해서도 일어난다고 한다¹⁹⁾. 또한 이는 protamine에 의한 저혈압이 생기는 원인으로 설명하기도 한다²⁰⁾.

Protamine에 의한 저혈압은 여러 가지 학설이 있다. 예를 들면 anaphylaxis²¹⁻²²⁾, 혈장의 이온화된 칼슘의 저하로²⁴⁾, 또는 보체 활성화 물질인 C_{3a} , C_{5a} 가 원인이 되는 등이 있다²⁰⁾.

그외 혈액의 이물 접촉에 의해서도 일어나는데 예를 들면 cellophane membrane에 접촉이 일어나는 혈액 투석시 alternating pathway의 활성화로 chemotactic effect에 의해 백혈구가 폐혈관에 sequestration되고, 투과성의 증가로 interstitial edema가 초래됨으로서 급성 폐부전에 빠지는 것이 그 예이다²⁵⁾. 체외 순환시 membrane oxygenator를 쓰는 경우도 alternating pathway를 거쳐 위와 같은 결과를 초래할 수가 있다¹⁶⁾.

Ray Chu-Jeng Chiu²⁶⁾ 등에 의하면 체외 순환시 보체 C_3 , C_4 모두 급격히 감소하며, Cardioplegia, Aortic cross clamp, complement poor blood수혈, protamine 투여 등에는 별 영향을 받지 않고, 수술 24시간이면 정상화된다고 한다. 저자들의 결과에 의하면, 수술 후 현저한 감소 후에 24 시간에 정상화되기 시작하여, 제 7일에는 오히려 체외 순환전보다 증가된 상태를 보여 주었다.

V. 결 론

저자들은 1986년 3월 1일부터 1986년 8월 31일까지의 개심술 환자를 대상으로 수술 후 혈장 단백질 및 보체 C_3 , C_4 의 변화를 추적 관찰하여 다음과 같은 결과

를 얻었다.

1. α_1 -globulin은 증가하였고, τ -globulin은 현저히 감소하였다.

2. 보체 C₃, C₄는 체외 순환후 현저히 감소하여 24시간에 정상화되기 시작하였다.

3. C₃, C₄가 직선적인 상관 관계를 보여주면서 감소하고, C₄가 더욱 감소하여, bubble oxygenator를 쓰는 경우 Classical pathway를 밝음을 시사하였다.

REFERENCES

1. Anson, M.L.: *Advan. Protein Chem.* 2:361, 1945.
2. Dobell, A.R.C., M. Mitri, R. Galva, E. Sarkozy and D.R. Murphy: *Ann. Surg.* 161:617, 1965.
3. Lee, W.H., Jr., D. Krumhaar, G. Derry, D. Sachs, S.H. Lawrence, G.H.A. Clowers, Jr., and J.V. Maloney Jr.: *Surg. Forum* 12:200, 1961.
4. Lee, W.H., Jr., D. Krumhaar, E.W. Fonkalsrud, O.A. Schjeide and J.V. Maloney, JR.: *Surgery* 50:29, 1961.
5. William H.L. Jr., and Peter Hairston: *Federation Proceedings*, 30:1615, 1971.
6. Christian, C.L.: *Studies of aggregated γ -globulin: Immunol.* 84:112, 1960.
7. Ishizaka, T., and Ishizaka, K.: *Biological activities of aggregated γ -globulin, Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 101:845, 1959.
8. Kirklin, J.W.: *open heart surgery at the Mayo clinic, Mayoclinic Proc.* 55:339, 1980.
9. D.E. Chenoweth, S.W. Cooper, T.E. Hugli, R.W. Stewart, E.H. Blackstone, J.W. Kirklin: *New Engl. J. Med.* 304:497, 1981.
10. Hugli T.E.: *Plenum Press*, 255:79, 1979.
11. Chenoweth, D.E., Hugli, T.E.: *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, 75:3943-7, 1978.
12. Idem. *Mol. Immunol.* 17:151, 1980.
13. Miller, J.A., Fonkalsrud, E.W., Latta, H.L. and Maloney, J.V.: *Fat embolism associated with extracorporeal circulation and blood transfusion. Unpublished data.*
14. D.J. Parker, J.W. Cantrell, R.B. Karp, R.M. Stroud, S.B.: *Digerness, Changes in serum complement and immunoglobulins following cardiopulmonary bypass, Surgery*, 71:824, 1972.
15. J.K. Kirklin, S. Westaby, E.H. Blacstone, J.W. Kirklin, D.E. Chenoweth, A.D.: *Pacifico, complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass, J. Thorac. cardiovasc. Surg.*, 78:655, 1979.
16. R.E. Clark, R.A. Beauchap, R.A. Magrath, J.D. Brooks, T.B. Ferguson, and C.S. Weldon: *Comparison of bubble and membrane oxygenators in short and long perfusions. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 78:655, 1979.
17. Crawford MH, Groover FL, et al.: *Preservation of jeopardized myocardium by C₃ depletion in the baboon, Amm. Fed. Clin. Res.* 27:160, 1979.
18. Lyakhov MH, Zhivodervo VM, Belobrzhek LM: *immunological changes in postoperative myocardial infarction, Khirurgiia*, 1:21, 1979.
19. Rent R, Ertel N, Eisenstein R, et al.: *complement activation by interaction of polyanions and polycations: J. Immunol.* 114:120, 1975.
20. White JV: *Complement activation during cardiopulmonary bypass, N Engl J Med* 305:51, 1981.
21. Knape JTA, Schuller JL, DeHaan P, et al.: *An anaphylactic reaction to protamine in a patient allergic to fish. Anesthesiology* 55:324, 1981.
22. Moorthy SS, Pond W,[†] Rowland RG: *severe circulatory shock following protamine: Anesth. Analg.*, 59:77, 1980.
23. Shapira N, Schaff HV, Piehler JM, et al.: *Cardiovascular effects of protamine sulfate in man, Discussion by Frater RWM. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 84:505, 1982.
24. Jones RM, Hill AB, Nahrwold ML, et al: *Effect of protamine on plasma ionizedcalcium in dog. Can. Anesth. Soc. J.* 29:65, 1982.
25. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, et al.: *Complement and leukocyte mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis, N Engl J Med* 296:769, 1977.
26. Ray Chu-Jeng Chiu, R. Samson: *Complement consumption in cardiopulmonary bypass, Cardioplegia, and protamine administration, Annal. Thorac. Surg.* 37:229, 1984.