

## 체외심폐순환 중 알부민이 적혈구의 Crenation에 미치는 영향

조경수\*·조규석\*·박주철\*·유세영\*

— Abstract —

### Effect of Albumin Administration on Erythrocyte Crenation in Patients Undergoing Extracorporeal Circulation

— A Report of 8 Case —

Kyung Soo Cho, M.D.\*, Kyu Seok Cho, M.D.\*, Joo Chul Park, M.D.\*,  
Seh Young Yoo, M.D.\*

The Free fatty acid(FFA) induced assive erythrocyte crenation has been reported in patients undergoing extracorporeal circulation(ECC), suggesting that the crenated cells impair microcirculatory flow and tissue oxygenation durign and after the operation. Effect of albumin administration on erythrocyte crenation was examined in 24patients undergoing open heart surgery at the department of Thoracic and Cardiovascular Surgery in the Kyung Hee University Medical Center Between January, 1989 and August, 1989 : 8 patients of 24 patients (group A) were given 50 gm albumin, another 8 patients of 24 patients (group B) were g en 25 gm of albumin and the other 8 patients of 24 patients(group C) were not given any albumin as a part of the priming solution. Erythrocyte crenation was almost completely prevented in the patients given 50 gm albumin. Crenated erythrocytes durigng ECC were  $3.6 \pm 0.4$  % (mean  $\pm$  SD) of all erythrocytes and  $3.1 \pm 0.6$  % after ECC.

This was significantly lower than in patients without albumin administration ( $64.2 \pm 9.5$  % during ECC and  $28.7 \pm 1.9$  % after ECC). But the effect was less striking in the patients given 25 gm albumin,  $37.8 \pm 12.0$  % durigng ECC and  $27.8 \pm 3.9$  % after ECC. Maintaining an adequate level of plasma albumin is important in preventing erythrocyte crenation durigng ECC, improving microcirculatory flow in patients undergoing open heart surgery.

### I. 서 론

체외심폐순환은 인공 심폐기를 사용하여 체순환을

- 경희대학교 의과대학 흉부외과학교실
  - Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Postgraduate School of Medicine, Kyung Hee University
- 1989년 11월 21일 접수

거친 정맥혈류를 산화기를 통과시켜 산소로 포화된 동맥혈로 전환시켜 대동맥을 통해 다시 체순환으로 보내 심장과 폐로 유입 유출되는 혈류를 일시적으로 차단시키는 과정을 말하는 것으로서 개심술에 있어서 절대적으로 필요한 과정이다. 체외심폐순환 후에 생길 수 있는 합병증은 여러가지가 있으나 그 중 수술도중의 모세혈류 장애에 의한 간, 뇌, 신장 등의 장기의 기능 손상이 큰 문제점으로 대두되고 있다. 이러한 모세혈류

장애를 일으키는 인자로서 대표적인 것은 체외심폐순환 과정에 있어서 대사율을 저하시키고 심근 기능을 보전하기 위해 사용되는 저체온법에 의한 혈액의 점성 증가와 비생리적인 체외순환로와 인공 심폐기를 거치는 과정에서 적혈구 등의 crenation (원저치상-圓鋸齒狀)이 발생하는 것을 꼽고 있다. 이 중에서 혈액의 점성 증가는 혈액회석법으로 인해 방지될 수 있으나 적혈구의 crenation은 아직 해결되지 못한 과제이다.

체외순환 중 사용되는 헤파린은 lipoprotein lipase를 활성화시켜 혈액의 Triglyceride로부터 FFA(자유지방산)를 유리시키고 수술에 의한 긴장 등에 의해 Catecholamine과 glucagon이 분비되고 Insulin은 저하되어 간과 지방세포의 지방분해능을 증가시켜 FFA의 증가를 초래한다고 밝혀져 있다<sup>1,2,6,10,11)</sup>. 이러한 FFA는 적혈구 막의 lipid phase(지방단계)에 들어와서 적혈구의 crenation을 유발한다고 알려져있다<sup>7,8)</sup>. 또한 FFA는 적혈구의 crenation을 유발할 뿐 아니라 적혈구를 보다 견고하게 하고 적혈구의 변형성(Deformability)을 감소시켜<sup>3,7,8,9,12)</sup>, 모세혈액 순환에 있어서 적혈구의 적절한 분포를 방해하여 수술 시와 수술 후 장기에 따라 부분적인 산소 결핍현상을 유발하여 수술 후 합병증이 발생하거나 회복을 지연시키게 한다<sup>3,5,7)</sup>. 혈액 속의 지방산은 알부민과 결합한 형태와 결합되지 않은 형태로 나뉘어져 있는데 체외순환 중 적정량의 알부민을 투여하여 FFA중 알부민과 결합하지 않은 FFA의 양을 감소시켜 이로 인해 FFA가 적혈구 막의 lipid phase로 들어오는 비율을 줄여 적혈구의 crenation을 감소시킬 수 있는지의 여부를 관찰하였다.

## II. 관찰대상 및 방법

### 1. 관찰대상

1989년 1월부터 1989년 8월까지 8개월간 경희대학교 의과대학 부속병원 흉부외과에 입원하여 개심술을 시행받은 환자 중 2명을 임의로 추출하여 대상으로 하였다. 이들의 연령은  $38.7 \pm 19.9$ 세(평균  $\pm$  표준편차)이었고 남자와 여자의 비는 14 : 10이었으며 또한 환자 중 선천성 심질환의 경우는 9예이었고 후천성 심질환은 15예이었다.

### 2. 관찰방법

개심술을 시행받은 24예를 임의로 8예씩 세 군으로 나누어 첫번째 군인 A군은 체외순환 총전액에 알부민을 50 gm 첨가하였으며 평균연령은  $33.5 \pm 18.8$ 세(평균  $\pm$  표준편차), 남여비는 6 : 2였으며 선천성 심질환과 후천성 심질환의 비는 3 : 5이었다. B군은 알부민을 25 gm 첨가하였고 평균연령은  $38.6 \pm 20.3$ 세였고 남여비는 3 : 5이었으며 선천성 심질환과 후천성 심질환의 비는 3 : 5이었다. C군은 알부민을 첨가하지 않았으며 평균연령은  $44 \pm 19.3$ 세였고 남여비는 5 : 3이었으며 선천성 심질환과 후천성 심질환의 비는 2 : 5이었다.

#### 1) 체외순환

모든 예에서 체외순환은 같은 방법으로 시행하였으며 체외순환 관류는 체온이  $25 \sim 32^\circ\text{C}$  사이에서 시작하였다. 평균 관류 시간은  $81.8 \pm 24.2$ 분(평균  $\pm$  표준편차)이었고 각 군 간의 평균 관류 시간은 A군이  $80.4 \pm 28.6$ 분, B군은  $79.8 \pm 16.2$ 분, C군은  $85.3 \pm 25.9$ 분으로 각 군 간의 차이는 유의하지 않았다. 혈액회석은 평균이  $23.7 \pm 2.0\%$ 이었고 각 군에 있어서는 A군이  $25.4 \pm 2.1\%$ , B군은  $23.3 \pm 1.4\%$ , C군은  $22.7 \pm 1.4\%$ 로서 역시 각 군 간의 차이는 유의하지 않았다. 산화기는 모두 Bubble 형태의 산화기를 사용하였고 산화기 총전액은 소아에 있어서는 총량이 1500 cc, 성인의 경우엔 1700 cc가 되게 하였으며 조성은 Isoelectric하게 하였으며 등장성을 유지하기 위해 500 cc의 20% 만니톨을 첨가하였고 A군에는 25%의 알부민 200 cc(알부민 50 gm)를 첨가하였고 B군에는 25%의 알부민 100 cc(알부민 25 gm)를 첨가하였으며 C군에는 알부민을 첨가하지 않았다.

#### 2) 채혈

모든 예에서 체외순환을 하기 전에 정맥혈을 채취하였고 체외순환을 시작하고 30분이 되었을 때 정맥혈을 채취하여 이것을 체외순환 중의 채혈로 삼았으며 체외순환 후의 채혈 기준은 체외순환을 멈추고 프로타민을 주기 직전에 채혈하여 기준으로 삼았다.

#### 3) 적혈구의 형태

모든 예에서 적혈구의 형태는 Wright 염색을 하여 광학 현미경(NiKon, 204993)으로 관찰하여 각각의 예에서 최소한 100개 이상의 적혈구를 관찰하여 형태를 분석 분류하였다. 적혈구의 형태 분류 중 crenation은 Bessis 등의 분류기준 중 echinocyte II에서

sphero-echinocyte I 까지로 삼았다.

#### 4) 혈장의 FFA/알부민 당량비

체외순환 전과 체외순환 도중, 체외순환 후에 채취한 정맥혈로 FFA와 알부민 치를 측정하여 각각의 당량비를 계산하였다.

#### 5) 통계학적 분석

모든 검사치는 평균±표준편차로 표시하였으며 paired-t-검정법에 의해 검정하여 p치가 0.05 이하인 경우에 통계학적으로 유의하다고 하였다.

### Ⅲ. 관찰결과

#### 1. 적혈구의 형태

A 군의 8예 즉 체외순환 충전액에 알부민을 50 gm 첨가한 경우에는 체외순환 전의 적혈구의 crenation 정도와 체외순환 도중, 그리고 체외순환 후의 적혈구의 crenation 정도가 거의 차이가 없어서 A 군은 체외순환에 의한 crenation이 비교적 잘 억제된다는 것을 알 수 있었다. 그러나 알부민을 25 gm 첨가한 8예의 B군(p<0.05)과 알부민을 첨가하지 않은 8예의 C군(p<0.001)에서는 체외순환 전보다 체외순환 도중, 그리고 후에 crenation이 의미있게 증가한다는 것을 알 수 있었다. 또한 A 군은 C 군보다 체외순환 도중(p<0.001)과 체외순환 후(p<0.005)에 있어서 crenation이 증가되는 정도가 의미있게 억제된다는 것을 알 수 있었다. A군과 B군의 차이에 있어서는 A군이 B군보다 의미있게 crenation을 억제하는 양상을 보였으나 B군의 range가 너무 넓어 통계학적으로는 의미가 없

었다(Table 1).

#### 2. 혈장의 FFA와 알부민의 당량비

A군과 C군 간의 비교에 있어서는 체외순환 도중(p<0.05)과 체외순환 후(p<0.05)에 있어서 FFA/알부민의 당량비의 증가가 A군이 의미있게 억제되는 것을 알 수 있었고 B군과 C군에 있어서는 B군이 C군보다 FFA/알부민의 당량비 증가를 억제하지만 통계학적인 의의는 없었으며 A군과 B군에 있어서는 A군이 체외순환도중(p<0.05)과 체외순환 후(p<0.05) 모두에서 C군보다 FFA/알부민의 당량비를 의미있게 억제한다는 것을 알 수 있었다.

### Ⅳ. 고 안

정상적인 적혈구의 형태는 모세혈관 순환에 있어서 혈액의 적절한 분포 즉 적절한 산소 공급을 위해 꼭 필요하다<sup>7)</sup>. 체외순환에 있어서 합병증으로 중요한 것은 체외순환 후 신장, 폐, 뇌, 간 등의 장기에 부분적인 혈류장애에 기인된 허혈성 기능 이상 등이 문제로 대두되는데<sup>5,7)</sup> 이는 서론에서도 언급한 바와 같이 체외순환의 과정 중 저체온법에 의한 혈액의 점성 증가와 적혈구의 변성 등이 원인으로 생각되어지고 있다.

적혈구의 crenation에 있어서는 혈장의 FFA(유리지방산, 자유지방산)이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다<sup>7,8)</sup>. 혈장 내의 FFA는 알부민과 결합된 형태와 결합되지 않은 형태로 나누어져 있는데 후자의 경우가 전자 보다 상대적으로 많을 시에 이는 적혈구막의 lipid phase에 들어와서(incorporation) 적혈구를 cre-

**Table 1.** The correlation between added albumin to the primary volume for extracorporeal circulation and the proportion of crenated erythrocytes

|           | Proportion of crenated cells of total erythrocytes(%) |                             |                          |
|-----------|---|-----------------------------|--------------------------|
|           | EC with 50 gm albumin (n=8)                           | EC with 25 gm albumin (n=8) | EC without albumin (n=8) |
| Before EC | 2.2±0.3   | 1.6±1.1                     | 1.3±0.6                  |
| During EC | 3.6±0.4 <sup>f</sup>                                  | 37.8±12.0 <sup>a</sup>      | 64.2±9.5 <sup>c</sup>    |
| After EC  | 3.1±0.6 <sup>e</sup>                                  | 27.8±3.9                    | 28.7±1.9 <sup>b, d</sup> |

<sup>a</sup>p<0.05, <sup>b</sup>p<0.005, <sup>c</sup>p<0.001 versus before EC.

<sup>d</sup>p<0.001 versus during EC, and <sup>e</sup>p<0.005, <sup>f</sup>p<0.001 versus without albumin.

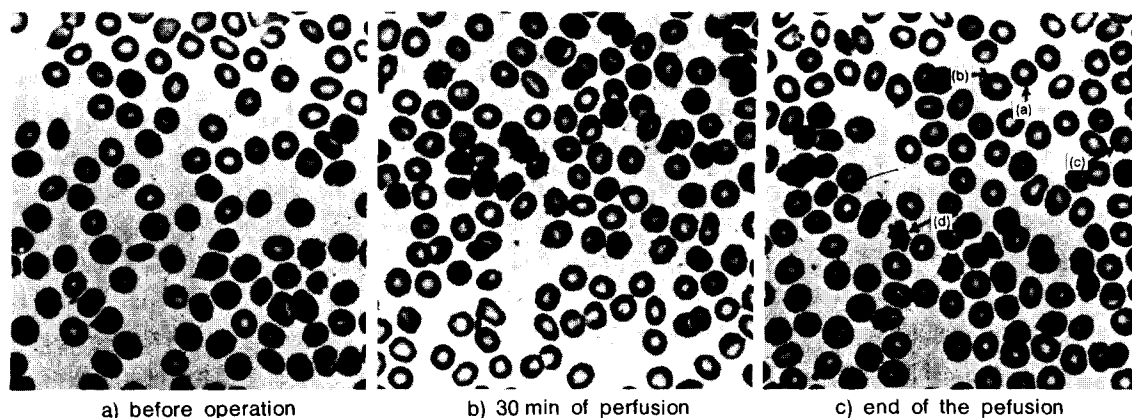
EC=extracorporeal circulation. Mean±SD(range)

**Table 2.** The correlation between added albumin to the primary volume for extracorporeal circulation and plasma FFA to albumin molar ratio

|           | FFA/albumin molar ratio       |                             |                          |
|-----------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|           | EC with 50 gm albumin (n=8)   | EC with 25 gm albumin (n=8) | EC without albumin (n=8) |
| Before EC | 2.5±0.3                       | 2.7±0.3                     | 2.5±0.1                  |
| During EC | 2.3±0.2 <sup>a, g, h</sup>    | 3.4±0.2 <sup>b</sup>        | 4.5±0.3 <sup>d, c</sup>  |
| After EC  | 1.7±0.2 <sup>c, e, g, h</sup> | 2.7±0.2 <sup>a, e</sup>     | 28.7±1.9 <sup>a, f</sup> |

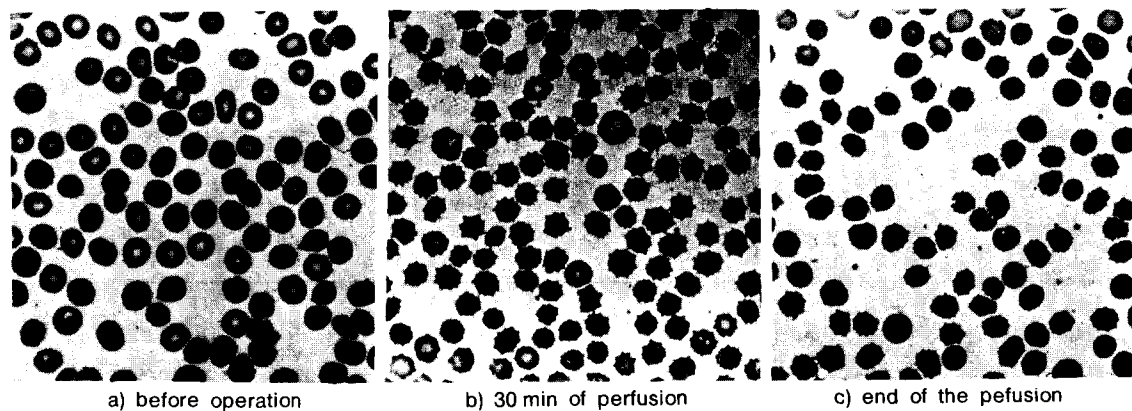
<sup>a</sup><sub>p</sub><0.05, <sup>b</sup><sub>p</sub><0.02, <sup>c</sup><sub>p</sub><0.01, <sup>d</sup><sub>p</sub><0.001 versus before EC.

<sup>e</sup><sub>p</sub><0.05, <sup>f</sup><sub>p</sub><0.01 versus during EC, <sup>g</sup><sub>p</sub><0.05, versus without albumin, <sup>h</sup><sub>p</sub><0.05, versus with 25 gm albumin. EC=extracorporeal circulation. Mean±SD(range)



Crenated cells were classified using the criteria of Bessis: Typical appearance of cells in each class are shown: (a) discocyte (b) echinocyte I (c) echinocyte II (d) spherocyte I

**Fig. 1.** Group A: Extracorporeal Circulation with 50 gm albumin.



**Fig. 2.** Group B: Extracorporeal Circulation with 25 gm albumin.

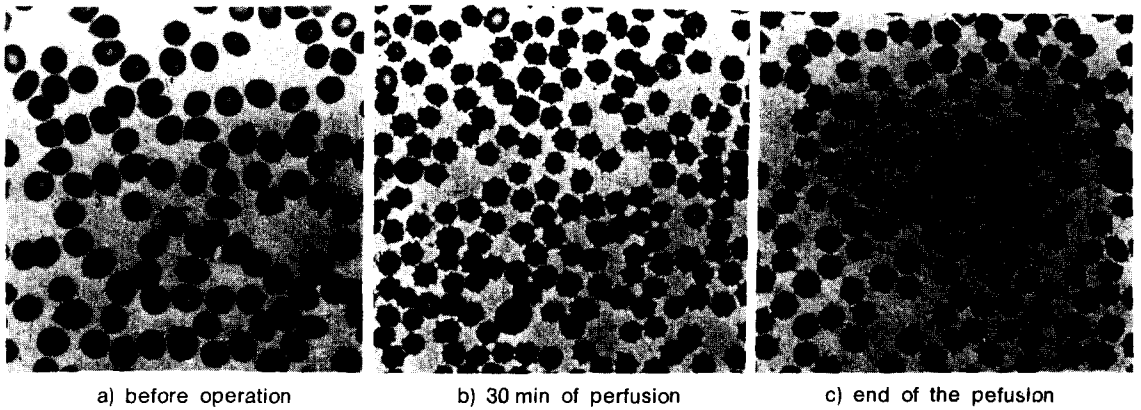


Fig. 3. Group C: Extracorporeal Circulation without albumin.

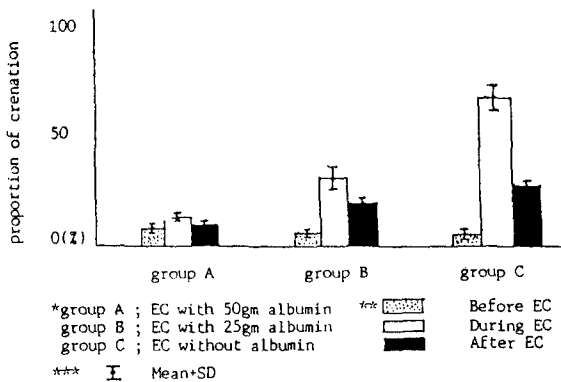


Fig. 4. Proportion of crenated RBC

nation 시킨다<sup>7,8,11</sup> FFA의 양이 증가하는 이유로는 체외순환 기간 중에 사용하는 헤파린이 lipoprotein lipase를 활성화시켜 혈장의 Triglyceride로부터 FFA를 유리시키고, 또한 수술에 의한 긴장과 공복감으로 인해 Catecholamine과 glucagon이 분비되고 catecholamine과 glucagon이 분비되고 insulin은 저하되고 간과 지방세포의 지방분해능을 증가시켜 FFA가 증가되는 것으로 알려져있다<sup>6,10,11</sup>.

또한 FFA의 양이 증가하면 적혈구의 crenation이 증가된다는 것의 증거로는 (1) 체외순환 중 FFA의 증가에 따라 적혈구의 crenation이 의미있게 증가하는 것<sup>7</sup>과 (2) FFA가 없는 알부민으로 세척한 crenated 적혈구가 다시 정상 적혈구의 형태로 환원한다<sup>7</sup>는 것이 밝혀져 있고 (3) 생체실험에서 FFA를 첨가하면 적혈구의 crenation이 일어난다<sup>4</sup>는 것이 밝혀져있다.

이러한 FFA는 적혈구의 crenation을 유발할 뿐만 아니라 적혈구를 보다 견고하게 하여 적혈구의 변형성

(Deformability)을 감소시킨다<sup>3,7,8,9</sup>. 적혈구는 이러한 변형성이 자유로워야 유연한 Disc 형태를 이루어 작은 모세혈관을 통해 산소를 잘 운반할 수 있는데 혈장 내에 FFA가 증가하면 모세혈관 혈류에 장애를 초래하여 부분적인 산소결핍 현상을 유발하게된다<sup>3,7</sup>.

혈장 내의 FFA는 정상적으로는 근육과 심장, 간 등 여러장기에서 급격히 제거되는데 제거되는 정도는 혈액/장기 간의 혈류 속도와 혈장 내의 FFA 농도에 의해 조절된다<sup>7</sup>. 하지만 체외순환을 받고 있는 환자들이 있어서는 여분의 FFA의 제거율은 저하되는데 이는 혈액회석과 저체온에 기인된 FFA 이용률의 저하가 원인이라고 생각된다<sup>7</sup>. 이에 적정량의 알부민을 체외순환 충전액에 첨가하면 혈장의 FFA중 알부민과 결합하지 않은 FFA가 줄어 이로 인해 FFA가 적혈구의 lipid phase에 들어오는 정도를 줄일 수 있는지의 여부를 관찰하였는데 알부민을 50 gm 첨가한 군에서는 체외순환 중 적혈구의 crenation 정도가  $3.6 \pm 0.4\%$  (평균±표준편차), 체외순환 후에는  $3.1 \pm 0.6\%$ 로 거의 완벽하게 crenation이 억제되었다. 하지만 알부민을 첨가하지 않은 군에서는 체외순환 중이  $4.5 \pm 0.3$ , 체외순환 후가  $2.9 \pm 0.2$ 로 증가한 것과 비례한다는 것을 알 수 있었다. 알부민을 25 gm 첨가한 경우나 50 gm을 첨가한 경우의 차이는 25 gm을 첨가한 군에서는 체외순환 중의 적혈구 crenation 정도가  $37.8 \pm 12.0\%$ , 체외순환 후가  $27.8 \pm 3.9\%$ 로 어느 정도 적혈구의 crenation을 억제하지만 50 gm을 준 군보다는 충분히 crenation을 억제하지는 못하였다. 그러므로 체외순환 중에는 혈장 내에 알부민의 농도를 높게 유지하여야만 적혈구의 crenation을 방지할 수 있다고 생각된다.

## V. 결 론

1989년 1월부터 1989년 8월까지 경희대학교 의과대학 부속병원 흉부외과에 입원하여 개심술을 시행받은 환자 중 24예를 임의로 추출하여 체외순환 전에 체외순환 충전액에 알부민을 50 gm 첨가한 군(A군, n=8)과 25 gm 첨가한 군(B군, n=8), 알부민을 첨가하지 않은 군(C군, n=8)으로 나누어 체외순환 전과 도중, 그리고 후에 각각 정맥혈을 채취하여 적혈구의 양상을 관찰하여 crenation의 정도를 알아보고 또한 혈장 FFA와 알부민치를 측정하여 그의 당량비를 알아보았다.

### 1. 적혈구의 crenation 정도

A군에 있어서는 체외순환 전에는 적혈구의 crenation 비율이  $2.2 \pm 0.3\%$  체외순환 중에는  $3.6 \pm 0.4\%$ , 체외순환 후에는  $3.1 \pm 0.6\%$ 이었고 B군에서는 체외순환 전이  $1.6 \pm 1.1\%$ , 체외순환 중이  $37.8 \pm 12.0\%$ , 체외순환 후에는  $27.8 \pm 3.9\%$ 이었으며 C군에서는 체외순환 전이  $1.3 \pm 0.6\%$ , 체외순환 중이  $64.2 \pm 9.5\%$ , 체외순환 후에는  $28.7 \pm 1.9\%$ 이었다.

### 혈장의 FFA/알부민의 당량비

A군에 있어서는 체외순환 전에는 혈장의 FFA/알부민 당량비는  $2.5 \pm 0.3$ , 체외순환 중에는  $2.3 \pm 0.2$ , 체외순환 후에는  $1.7 \pm 0.2$ 이었으며 B군에서는 체외순환 전에는  $2.7 \pm 0.3$ , 체외순환 중에는  $3.7 \pm 0.2$ , 체외순환 후에는  $2.7 \pm 0.2$ 이었다. 그리고 C군에서는 체외순환 전이  $2.5 \pm 0.1$ , 체외순환 중은  $4.5 \pm 0.3$ , 체외순환 후에는  $2.9 \pm 0.2$ 이었다.

## REFERENCES

1. Bessis M. Red cell shapes: an illustrated classifica-

tion and its rationale. *Nouv Rev Fr Hemat* 12:721, 1972.

2. Boberg J., and Carlson LA.: *Determination of Heparin-Induced Lipoprotein Lipase Activity in Human Plasma. Clin. Chim. Acta* 10:420, 1964.
3. Braasch D. *Red cell deformability and capillary blood flow. Physiol Rev* 51:679, 1971.
4. Deuticke B. *Transformation and restoration of biconcave shape of human erythrocytes induced by amphiphilic agents and changes of ionic environment. Biochim Biophys Acta* 163:494, 1968.
5. Ekstrom S., Lal Koul B., Sonnenfeld T. *Decreased red cell deformability following open-heart surgery. Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 17:41, 1983.
6. Hahn PF. *Abolishment of Alimentary Lipemia Following Injection of Heparin. Science* 98:19, 1943.
7. Kamada T., McMillan DE., Sternlieb JJ., Björk VO., Otsuji S. *FFA-induced erythrocyte crenation in the patients undergoing extracorporeal circulation. Lancet* 2:818, 1987.
8. Kamada T., McMillan DE., Sternlieb JJ. *Albumin prevents erythrocyte crenation in patients undergoing extracorporeal circulation. Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 22:155, 1988.
9. Leblond P. *The discocyte-echinocyte transformation of the human red cell: deformability characteristics. Nouv Rev Fr Hemat* 12:815, 1972.
10. Spector A. *Metabolism of free fatty acid. Progr Biochem Pharmacol* 6:130, 1971.
11. Ylkota H., kawashima Y., Takao T., Hashimoto S., Manabe H. *Carbohydrate and lipid metabolism in open-heart surgery. J Thorac Cardiovasc Surg* 73:543, 1977
12. Young JA., Lichtman MA., Cohen J. *Reduced red cell 2, 3 diphosphoglycerate and adenosine triphosphatase, hypophosphatemia, and increased hemoglobin-oxygen affinity after cardiac surgery. Circulation* 51:1313, 1973.