

체외순환이 보체활성화와 백혈구의 폐내 정체에 미치는 영향에 관한 연구

김양원* · 최석철** · 조광현*

=Abstract=

A Study on Effect to Complement Activation and Pulmonary Leukostasis During Cardiopulmonary bypass: Comparison of Bubble Oxygenator and Membrane Oxygenator

Yang Weon Kim, M.D.*, Seok Cheol Choi, M.PH.**, Kwang Hyun Cho, M.D.*

From December 1993 to April 1994, to investigate complement activation and pulmonary leukostasis, thirty adult patients were studied during cardiopulmonary bypass (CPB) for cardiac surgery in Department of Cardiovascular & Thoracic Surgery, Pusan Paik Hospital, Inje University. Total patients were divided into group I and II according to the purpose of study; Group I was 15 patients undergoing CPB with bubble oxygenator, Group II was 15 patients undergoing CPB with membran oxygenator.

The results of study were summarized as follows.

1. The decrease of C3 and C4 levels were observed within few minutes of beginning of CPB in all patients ($P < 0.05$), and this decrease was proved to be due to complement activation, not by the influence of hemodilution.
2. In the correlation between the change of C3 and C4, group I showed linear correlation each other suggesting complement activation occurred through the classical pathway, group II showed a correlation at only partial sampling times suggesting complement activation via both classical and alternative pathway, however there was no significant statistical difference at the change of C3 and C4 concentrations in two groups ($P > 0.05$).
3. After switching to partial CPB, a few difference between right atrial and left atrial WBC count was observed, but statistically not significant and median cell count difference between group I and II was not significant, too ($P > 0.05$).

* 인제대학교 의과대학 부산 백병원 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Pusan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University

** 인제대학교 의과대학 부산 백병원 흉부외과 체외심폐순환실

** Department of Extracorporeal bypass of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Pusan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University

† 위 논문은 1994년 제26차 대한흉부외과 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

논문접수일: 95년 2월 14일 심사통과일: 95년 3월 24일

통신저자: 김양원, (614-735) 부산광역시 진구 개금동 633-165, Tel. (051) 894-3421, Fax. (051) 893-7233

With the above result, we concluded that CPB itself contributes to the activation of complement system, but bubble oxygenator does not activate always complement system more than membrane oxygenator.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 28: 649-57)

Key words : 1. Cardiopulmonary bypass
2. Complement activation
3. Leukostasis

서 론

개심술을 위해 거의 필연적으로 적용해야 하는 체외순환은 1953년 Gibbon에 의해 성공적으로 임상에 이용된 후 지난 40여년간 눈부신 발전을 거듭해 왔다. 그러나 체외순환의 기술적 향상과 사용기기들의 진보에도 불구하고 체외순환동안 및 후에 발생하는 각종 합병증들은 여전히 연구 검토해야 할 과제로 남아있다. 여러 합병증들 가운데서 체외순환후의 보체변화에 대해 Parker 등¹⁾이 1972년 최초로 보고함으로써 이후 많은 연구들이 이루어졌다.

보체는 숙주의 면역체계에 관여하는 혈장 단백질 성분으로써 체외순환으로 인해 활성화될 경우 아나필락시스성 물질(Anaphylatoxin)인 C3a, C4a, C5a 등을 생성시키며²⁾ 이것이 비만세포와 백혈구를 자극해서 히스타민을 유리시켜 모세관 투과성의 증가, 평활근 수축, 간질성 부종을 일으킨다³⁾. 또한 아나필락시스성 물질들은 백혈구의 화학주성, 점착성, 응집능 등을 증가시키고 독성 산소기 및 리소좀 효소의 방출을 가져와서 술후 각종 장기기능 부전의 원인이 되기도 한다⁴⁾. 특히 체외순환후 가끔 발생하는 관류후 증후군 중 임상적으로 매우 주목되는 'Pump lung'이라고 불리는 폐기능 장애는 술후 환자의 이명률과 사망률에 영향을 미치며²⁾ 그 원인으로서는 백혈구의 폐내 정체³⁻⁸⁾와 독성산소기^{6, 8, 9)}를 지목하고 있다. 본 연구에서는 체외순환 동안 보체계의 활성화와 그로인한 백혈구의 폐내 정체를 증명하기 위하여 C3 및 C4의 농도측정과 혈액학적 검사를 통한 좌·우 심방의 백혈구 수를 비교 관찰하였으며 산화기의 종류에 따른 차이와 과연 어떤 경로를 통해 보체계의 활성화가 주도되는가를 확인해 봄으로써 향후 체외순환의 참고자료로 활용코자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

1993년 12월부터 1994년 4월까지 인제대학교 부산 백

병원 흉부외과에서 체외순환을 이용해서 심장수술을 시행한 성인환자들 중에서 술전 장기간 동안 또는 입원후 1주일 이내에 보체계에 영향을 줄 수 있는 스테로이드계통의 약물을 투여한 예와 특별한 폐질환이 있는 환자를 제외한 30명을 연구대상으로 하였고 환자의 성별은 남자가 13명, 여자가 17명이었고 연령은 평균 33.40 ± 13.59 세(범위 18~58세), 평균체중은 51.88 ± 8.48 Kg(범위 37~75 Kg), 평균 체표면적은 1.52 ± 0.14 m²(범위 1.30~1.88 m²)였다. 연구의 목적상 환자들을 두 군(I, II군)으로 분류하였는데 I군은 기포형 산화기를 사용한 환자군(n=15)이고 II군은 막형 산화기를 사용한 환자군(n=15)이었다. 두 환자군에서 체외순환실시시간, 대동맥 교차차단 시간, 체외순환 동안의 평균 관류속도, 그리고 최저 직장체온 등은 Table 1과 같으며 두군의 각 변수들 사이에 유의한 차이는 없었다(P>0.05).

2. 연구방법

1) 체외순환

전신마취를 한 환자의 흉부를 정중절개한후, 심장에 송혈관 및 탈혈관의 삽관전에 Heparin(300Iu/Kg)을 투여해서 혈액응고 활성화 시간(Activated clotting time; 이하 ACT라 약함)이 최소 450sec 이상 유지된 상태로 체외순환을 실시하였다. 체외순환에 사용된 인공 심폐기는 5-Head roller pump인 Sarns 7000 Heart-Lung machine(3M사 제품)이었으며 산화기는 I군의 경우 Bentley사의 BOS-10기포형, II군의 경우에는 동회사의 Univoxtm-IC 막형을 각각 이용하였고 체외순환 회로(Tubing) 역시 두군 모두 GISH사 제품을 동일하게 사용 하였다.

체외순환 시스템을 위한 충전액으로는 신선냉동혈장(4 units), 15% Mannitol(6 ml/Kg), Sodium bicarbonate(1 meq/Kg), Cacl₂(0.6 g), Hartmann solution 등을 혼합 사용해서 체외순환동안 적혈구용적률이 약 20~25%로 유지되도록 하였다. 양군 모두에 있어 체외순환 시작시 충전액으로 혈액을 사용한 예는 없었고 수술도중 필요할 경우 체

Table 1. Clinical data of study patients

Variable	Group I (N=15)	Group II (N=15)	Total (N=30)
Type of oxygenator	Bubble	Membrane	
Sex (male : female)	5 : 10	8 : 7	13 : 17
Age (years)	28.8 ± 12.50	38.0 ± 13.46	33.4 ± 13.59
Body weight (Kg)	51.20 ± 6.70	52.57 ± 10.16	51.88 ± 8.48
Body surface area (m ²)	1.51 ± 0.12	1.54 ± 0.16	1.52 ± 0.14
Congenital : Acquired	10 : 5	4 : 11	14 : 16
ACC (min.)	83.07 ± 42.35	91.07 ± 56.01	87.07 ± 49.18
TBT (min.)	101 ± 51.68	115.33 ± 58.21	108.16 ± 54.57
Flow rate (ℓ /m ² /min.)	2.34 ± 0.10	2.25 ± 0.11	2.29 ± 0.11
Rectal temperature (°C)	30.38 ± 3.74	29.60 ± 3.12	29.72 ± 3.43

Values are given as the mean ± standard deviation (SD).
ACC : Aortic cross-clamp time.
TBT : Total cardiopulmonary bypass time.

혈 3일 이내의 신선혈액을 Heparin 처리하여 보충해 주었다. 체외순환이 끝난후 환자의 체내 잔여 Heparin의 중화를 위해 Protamine을 이미 사용한 Heparin의 약 1.5배 되는 양을 투여해서 술전 ACT로 회복시켰다.

2) 검체의 채취방법 및 시기

C3 및 C4 분석을 위한 검체는 중심정맥압 측정용 카테터를 통해 채취하였는데 카테터에 차있던 혈액을 최소 20 cc 이상 뽑아 버린후 채취하였으며 그 시기는 체외순환전, 시작후 5분, 30분, 60분, 이후 30분 간격으로 채취하였고 마지막 검체는 체외순환 종료직후 채취하였다(이하 Pre-CPB, CPB-5분, CPB-30분, CPB-60분, ...CPB-off 등으로 표시).

백혈구의 폐내 정체를 관찰하기 위한 검체는 대동맥 교차차단을 끝뒤, 폐순환을 재개시키는 부분 체외순환(이하 P-CPB로 표시) 실시 직후 우심방 카테터를 통해 우심방 혈액을 채취함과 동시에 좌심방 삽입 카테터로부터 좌심방 혈액을 채취하였다.

3) 각 검체의 처리 및 측정

a. C3, C4 농도 및 적혈구 용적률

채혈 즉시 혈장을 분리시켜서 상분화된 항 혈청인 Turbiquant(Behring Werke AG, Marburg, Germany)를 사용하여 Behring Turbitimer(Behring Co.)로 농도를 측정하였다. 이 방법을 이용한 C3와 C4의 혈장내 정상농도는 각각 50~90 mg/dl, 10~40 mg/dl이다. C3 및 C4의 농도 측정과 함께 각 검체의 채취시기별 적혈구 용적률도 동시에 측정하였다.

b. 우심방 및 좌심방 혈액의 총 백혈구 수

P-CPB 직후 우심방 및 좌심방으로 부터 채취한 혈액 각

각을 EDTA 항응고제가 들어 있는 진공튜브에 넣은후 SYSMEX-NE 8000(Japan, TOA Co.)으로 우심방 혈액의 백혈구수(이하 RA WBC라 약함)와 좌심방 혈액의 백혈구수(이하 LA WBC라 약함)를 측정하였으며 그 표시단위는 numbers/ul였다.

4) 자료의 분석 및 통계처리

측정된 C3 및 C4의 혈장농도는 체외순환에 의한 혈액 희석의 영향을 보정해 주기위해 여러 저자들이 이용하였던 아래의 공식을^{8, 10-13)} 적용하였으며 그 보정값으로 최종 분석하였다.

* Corrected complement level (mg/dl)

= Measured complement level ×

$$\frac{\text{Initial hematocrit before CPB}}{\text{Hematocrit at each sampling time}}$$

우심방 백혈구 수와 좌심방 백혈구 수 사이의 차이는 'Median cell count difference(이하 MCD라 약함)'라고 표시하여서 Cavarocchi 등¹⁰⁾이 사용한 다음의 공식을 이용하여 계산하였다.

* MCD(no./ul) = RA WBC - LA WBC

모든 연구성적들의 통계적 유의성을 검정하기 위해 T-test를 이용하였으며 C3와 C4간의 상관관계를 규명하기 위해 상관계수를 구하고 회귀분석을 하였다. 자료들의 통계처리는 SAS (Version 6.08)통계 프로그램을 사용하였고 P < 0.05일 때 유의하다고 판단하였다. 가능한 모든 자료들의 수치는 평균 ± 표준편차로 표시하였다.

Table 2. Plasma levels of C3 and C4 in study patients

Sampling time	Group I				Group II			
	C3(mg/dl)	P Value	C4(mg/dl)	P Value	C3(mg/dl)	P Value	C4(mg/dl)	P Value
Pre-CPB	63.41 ± 9.26	—	20.25 ± 5.50	—	57.75 ± 6.58	—	19.50 ± 3.37	—
CPB-5min.	51.87 ± 5.57	0.0004	15.24 ± 3.85	0.007	49.71 ± 5.54	0.001	15.26 ± 3.15	0.0014
CPB-30min.	53.66 ± 4.98	0.001	15.83 ± 3.85	0.01	49.38 ± 5.97	0.001	15.56 ± 3.22	0.0029
CPB-60min.	53.68 ± 4.92	0.002	16.84 ± 3.78	0.07	50.26 ± 6.31	0.007	14.79 ± 3.94	0.0047
CPB-90min.	54.71 ± 4.01	0.004	17.06 ± 3.58	0.10	51.14 ± 6.21	0.01	15.08 ± 3.47	0.0052
CPB-120min.	55.95 ± 3.74	0.002	16.00 ± 2.97	0.04	53.45 ± 7.68	0.26	17.10 ± 3.21	0.16
CPB-150min.	55.72 ± 2.18	0.002	16.60 ± 2.07	0.08	51.55 ± 5.04	0.08	18.71 ± 2.90	0.66
CPB-180min.	53.48 ± 3.64	0.001	14.70 ± 2.46	0.001	50.59 ± 6.79	0.24	17.58 ± 3.62	0.49
CPB-off	53.14 ± 4.82	0.001	15.42 ± 3.68	0.009	49.38 ± 6.03	0.012	15.24 ± 3.69	0.0027

Values are given the mean ± SD.

P Value: Significance between Pre-CPB and each sampling time.

CPB: Cardiopulmonary bypass.

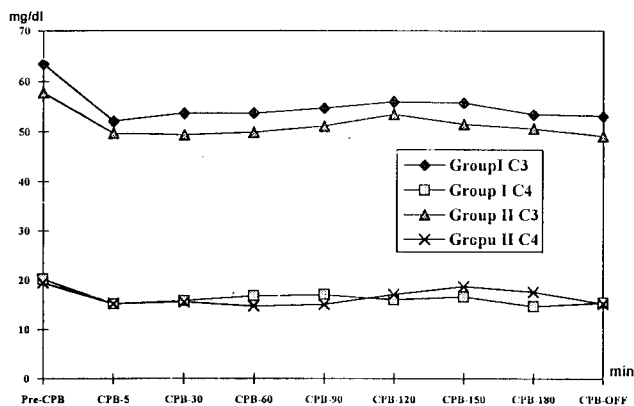


Fig. 1. Changes of plasma C3 & C4 in patients undergoing cardiopulmonary bypass

결 과

1. 체외순환시 보체 (C3, C4)의 농도 및 적혈구 용적률의 변화

체외순환의 시작과 더불어 불과 수분내에 혈장 C3 및 C4 농도는 빠른 감소를 보여 두 연구군 모두에 있어 기준치(이하 Pre-CPB level로 표현)에 비해 의미있는 변화를 나타내었다.

제 I군의 경우 C3의 Pre-CPB level이 평균 63.41 ± 9.26 mg/dl(범위 50.40~90.00 mg/dl)였는데 CPB-5분 때에 평균 51.87 ± 5.57 mg/dl(범위 41.54~59.71 mg/dl)로 급격하게 떨어져서 유의한 수치를 보였으며 (P=0.0004) 이후 체외순환이 종료될 때까지, 저하된 채 안정된 상태를 유지하여서 CPB-off level은 평균 53.14 ± 4.82 mg/dl(범위 42.

61~60.15 mg/dl)였다. C4의 혈장농도는 Pre-CPB level이 평균 20.15 ± 5.50 mg/dl(범위 10.38~30.80 mg/dl)였는데 CPB-5분 때에 평균 15.24 ± 3.85 mg/dl(범위 8.35~21.98 mg/dl)로 역시 유의한 감소를 보였으며 (P=0.007) 이후 CPB-off level은 평균 15.42 ± 3.68 mg/dl(범위 8.65~21.52 mg/dl)였다 (Table 2, Fig. 1).

제 II군의 경우에는 C3의 Pre-CPB level은 평균 57.75 ± 6.58 mg/dl(범위 50.00~72.60 mg/dl)였으나 CPB-5분 때에 평균 49.71 ± 5.54 mg/dl(범위 43.11~63.35 mg/dl)로 유의한 감소를 나타내었으며 (P=0.001) 이후 비교적 안정된 상태로 유지되어서 CPB-off시의 수치는 평균 49.38 ± 6.03 mg/dl(범위 40.56~64.52 mg/dl)였다. C4의 농도 또한 유사한 양상을 보여서 Pre-CPB level은 평균 19.50 ± 3.37 mg/dl(범위 13.50~24.60 mg/dl)였으나 CPB-5분에서는 평균 15.26 ± 3.15 mg/dl(범위 10.13~20.23 mg/dl)로 떨어졌고 (P=0.001) 이후의 농도는 큰 변함없이 지속되어서 CPB-off level은 평균 15.24 ± 3.69 mg/dl(범위 9.20~20.90 mg/dl)였다 (Table 2, Fig. 1).

이러한 보체들 (C3, C4)의 시기별 변화양상을 I군과 II군간에 비교해본 결과 C3의 경우 단지 CPB-30분 때에 통계적 유의성을 나타냈을뿐 나머지 다른 측정수치와 C4의 경우에는 그 유의성을 관찰할 수 없었다 (Table 3).

체외순환 동안 적혈구 용적률(이하 Hct로 표현) 역시, 두 군 모두에 있어 혈액희석의 영향으로 체외순환 전에 비해 크게 떨어졌다 (Table 4, Figure 2).

2. 우심방 백혈구 수와 좌심방 백혈구 수 사이의 변화

제 I군에 있어 P-CPB 직후의 우심방 백혈구 수는 평균

Table 3. The comparison of Group I and II for the changes in C3 and C4 concentration

Sampling time	C3 (mg/dl)			C4 (mg/dl)		
	Group I	Group II	P Value	Group I	Group II	P Value
Pre-CPB	63.41 ± 9.26	57.75 ± 6.58	0.07	20.25 ± 5.50	19.50 ± 3.37	0.66
CPB-5min	51.87 ± 5.57	49.71 ± 5.54	0.30	15.24 ± 3.85	15.26 ± 3.15	0.99
CPB-30min	53.66 ± 4.98	49.38 ± 5.97	0.04*	15.83 ± 3.85	15.56 ± 3.22	0.83
CPB-60min	53.68 ± 4.92	50.26 ± 6.31	0.17	16.84 ± 3.78	14.79 ± 3.94	0.23
CPB-90min	54.71 ± 4.01	51.14 ± 6.21	0.15	17.06 ± 3.58	15.08 ± 3.47	0.24
CPB-120min	55.95 ± 3.74	53.45 ± 7.68	0.50	16.00 ± 2.97	17.10 ± 3.21	0.57
CPB-150min	55.72 ± 2.18	51.55 ± 5.04	0.21	16.60 ± 2.07	51.55 ± 5.04	0.32
CPB-180min	53.48 ± 3.64	50.59 ± 6.79	0.35	14.70 ± 2.46	17.58 ± 3.62	0.45
CPB-off	53.14 ± 4.82	49.38 ± 6.03	0.07	15.42 ± 3.68	15.24 ± 3.69	0.90

* P < 0.05
CPB: Cardiopulmonary bypass.

Table 4. Hematocrits changes of patients in Group I and II

Sampling time	Group I	Group II
	Hematocrit(%)	Hematocrit(%)
Pre-CPB	34.84 ± 3.07	34.07 ± 5.02
CPB-5min.	21.37 ± 3.08*	22.37 ± 2.75*
CPB-30min.	21.85 ± 3.19*	22.37 ± 2.70*
CPB-60min.	21.69 ± 2.97*	22.16 ± 2.70*
CPB-90min.	21.60 ± 2.90*	21.93 ± 3.04*
CPB-120min.	21.86 ± 2.32*	23.20 ± 3.33*
CPB-150min.	21.87 ± 2.01*	24.28 ± 1.68*
CPB-180min.	20.00 ± 2.46*	22.60 ± 1.51*
CPB-off	22.24 ± 2.49*	23.09 ± 2.89*

Significance between Pre-CPB and each sampling time: * P < 0.001
CPB: Cardiopulmonary bypass.

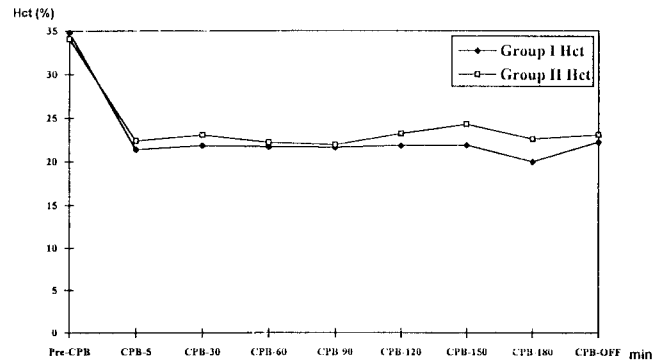


Fig. 2. Changes of hematocrits in patients undergoing cardiopulmonary bypass

8,448.33 ± 3,066.44/ μ l(범위 4,700~17,400/ μ l)이고 좌심방 백혈구 수는 평균 7,766.00 ± 2,920.92/ μ l(범위 3,770~15,600/ μ l)였으며 그 차이(Media cell count difference; 이하 MCD라 표시)는 평균 677.33 ± 156.34/ μ l(범위 0~1,800/ μ l)로써 좌심방 백혈구 수가 우심방 백혈구 수에 비해 숫적으로 감소되었으나 통계적으로는 유의하지 못하였다(P=0.54, Table 5). 제 II군의 경우 P-CPB 직후의 우심방 백혈구 수는 평균 8,782.67 ± 3,065.63/ μ l(범위 4,600~14,870/ μ l)이고 좌심방 백혈구 수는 평균 7,932.00 ± 2,664.96/ μ l(범위 3,000~13,200/ μ l)로써 MCD는 평균 850.67 ± 340.88/ μ l(-300~1,700/ μ l)였으나 통계적 차이는 없었다(P=0.40, Table 5). 제 I군과 제 II군 사이의 MCD 역시 유의한 차이는 없었다(P=0.64).

3. 혈장 C3 농도와 C4 농도변화 사이의 상관관계

체외순환 실시에 따른 C3 농도와 C4 농도간의 상관관계를 각 시간대별로 관찰하였을 때, 유의한 상관관계를 나타내었던 시간은 제 I군의 경우 CPB-5분, CPB-30분, CPB-60분, CPB-90분, CPB-120분, CPB-180분 및 CPB-off 시기였으며(Table 6, Fig. 3) 제 II군에 있어서는 CPB-30분, CPB-60분, 그리고 CPB-off때 뿐이어서 제 I군의 경우가 상대적으로 더 강한 상관관계를 보였다(Table 6, Fig. 4).

고 찰

1972년 Parker 등¹¹⁾이 Hemolytic assay(50% hemolytic

Table 5. Pulmonary leukostasis after partial CPB

Total WBC counts (no./ μ l)	Group I	Group II
RA WBC	8,448.33 \pm 3,066.44	8,782.67 \pm 3,065.63
LA WBC	7,766.00 \pm 2,920.92	7,932.00 \pm 2,664.96
MCD	677.33 \pm 156.34	850.67 \pm 340.88
P Value	0.54	0.40

RA WBC: Total white blood cell in right atrial blood
 LA WBC: Total white blood cell in left atrial blood
 MCD: Median cell count difference

Table 6. Correlation coefficient between C3 and C4 levels at each sampling time

Sampling time	Group I		Group II	
	r	P Value	r	P Value
Pre-CPB				
CPB-5min.	0.534	0.045*	0.506	0.066
CPB-30min.	0.772	0.001*	0.584	0.045*
CPB-60min.	0.723	0.022*	0.622	0.030*
CPB-90min.	0.693	0.034*	0.480	0.091
CPB-120min.	0.973	0.000*	0.358	0.307
CPB-150min.	0.051	0.781	0.472	0.090
CPB-180min.	0.785	0.001*	0.502	0.060
CPB-off	0.696	0.033*	0.522	0.048*

* P < 0.05

CPB: Cardiopulmonary bypass

r: Correlation coefficient

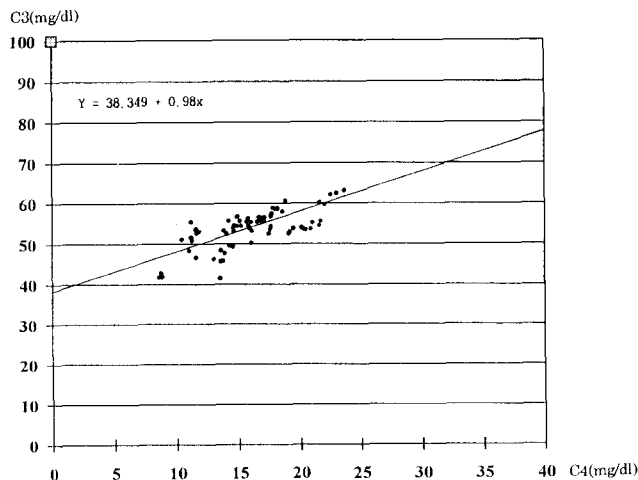


Fig. 3. Scatter-diagram & linear regression of C3 & C4 concentration in Group I

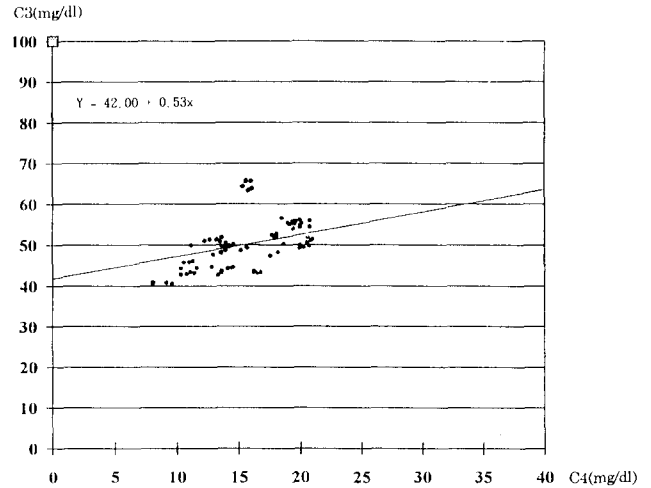


Fig. 4. Scatter-diagram & linear regression of C3 & C4 concentration in group II

complement)를 이용하여 체외순환후의 보체변화를 최초로 보고함으로써 많은 사람들이 체외순환과 보체계의 활성화에 대해 주목하게 되었다. Craddock 등¹⁴⁾이 혈액투석 동안의 보체 활성화와 백혈구 감소증 및 폐기능 장애사이의 관련성을 발표함으로써 이후 체외순환 동안 보체계 활성화 뿐만 아니라 보체 기인성 백혈구의 폐내 정체에 관한 활발한 연구들이 진행되었다. 보체계의 활성화로 인해 생성되는 산물인 C3a와 C5a는 매우 강력한 아나필락토신으로 작용하여 체내에서 여러가지 전신성 염증반응으로 유도한다^{2, 10, 11, 15~17)}. 아나필락토신은 직접적인 세포손상^{2, 7, 9)}, 보체 매개성 적혈구 파괴¹⁷⁾, 혈관투과성의 증가³⁾, 백혈구의 화학주성 증가³⁾, 백혈구의 점착능 및 응집성의 증가^{3~8, 10)}, 다형핵 백혈구의 산화성 대사의 자극^{6, 8, 9)}, 탐식세포로부터의 리소좀 효소의 유리³⁾ 등을 야기시켜 관류후 증후군의 병인^{2, 4, 10, 16)}으로 인식되어져 왔다.

Chenoweth 등⁴⁾의 연구보고는 체외순환 동안 보체 활성화 물질인 C3a 및 C5a의 측정을 통해, 비록 혈장 C5a의 증가를 입증하지 못하였지만 간질액의 저류, 응고장애, 폐 및 신장의 기능장애 등과 같은 관류후 증후군의 병인으로써 활성화된 보체계의 관여를 시사하였다. 여러 저자들은 보체 기인성 과립 백혈구의 응집이 성인성 호흡장애 증후군 (Adult respiratory distress syndrome: 이하 ARDS로 약함)의 중요원인으로 설명하고 있는데 활성화된 보체에 노출된 호중구는 그것 자신의 Membrane spreading과 Pseudopod formation(위족형성)이 일어나서 손상된 내피에 보다

잘 부착된다고 한다^{3, 6, 14, 18}. 백혈구의 폐모세혈관내의 응집은 미세 색전증을 일으키거나⁵⁻⁷ 국소적인 내피의 손상⁷을 가져오며 호중구로부터 H₂O₂나 OH와 같은 독성 산소기의 분비나 Elastase^{8, 19} 및 Lysozyme³의 분비를 항진시켜서 폐조직에 직접적인 손상을 줄 수 있다.

Kirklin 등²은 체외순환 종료 3시간 후에 측정된 혈장 C3a 농도를 통해 술후 폐, 신장, 심장 등의 기능장애와 이상 출혈의 발생 및 전체 이병률을 예측할 수 있다고 하였다. 체외순환동안 보체 활성화는 아나필라톡신인 C3a 및 C5a 항원을 생성시킴으로써 중단되는 것이 아니라 나머지 보체계에 대한 연쇄적인 반응을 일으켜서 Terminal complement complex C5b-9(이하 TCC라 약함)를 구성한다¹⁷. Salama 등¹⁷은 체외순환동안 TCC는 말기 세포막 공격 복합체(Terminal membrane attack complex)로써 적혈구 상에 침착되어 용혈의 원인이 된다고 하였다.

보체계 활성화 경로는 고전경로와 부경로가 있는데(Fig. 5) 체외순환 동안 보체계는 고전경로나 부경로, 또는 두 경로 모두를 통해 활성화 된다^{8, 11-13, 16, 20, 21}.

체외순환동안 사용되는 여러가지 기구들은 보체계 활성화의 주된 요인으로 작용한다. 예를 들어 인공혈관에 대한 혈액의 접촉, 기포형 산화기의 안감인 나일론 망사나 polyester와 혈액의 incubation, 막형 산화기의 제조 재료인 Silicon, teflon, polypropylene 등에 대한 혈액의 접촉은 보체를 활성화시킨다^{4, 13}. 기포형 산화기의 혈액에 대한 강제적 가스교환 역시 보체 활성화의 요인이 되며^{4, 11}, Tamiya 등¹⁶, 남충희 등²⁰, Jones 등²¹, 그리고 이철주 등²²은 체외순환 동안 변형된 면역 글로불린이 보체 활성화의 전구물질로 작용한다고 하였다.

Cavarocchi 등¹⁸은 체외순환 종료후 Heparin 중화를 위해 투여하는 Protamine이 체내에서 Heparin-Protamine complex를 형성해서 고전 경로를 통한 보체 활성화를 일으켜 급작스런 저혈압의 원인이 된다고 하였다. 체외순환 동안 보체계 활성화를 입증하는 기존의 연구방법들은 C3, C4, CH50, C3a, C3d, C5a, Factor-B 등에 대한 측정법이 있다^{3, 15, 21}. 본 연구에서는 혈장 C3 및 C4 농도의 감소 정도를 측정하여 보체계의 활성화를 관찰하였는데 이 방법은 비교적 간단하고 경제적이란 장점을 지닌 반면, 보체활성 산물인 C3a, C3d, C4a, C5a 등의 직접적인 측정법에 비해 다소 간접적인 분석방법인 까닭에 체외순환동안 보체 유래성 아나필라톡신(complement-derived anaphylatoxin)이 어느 정도 생성되었는지 직접 규명할 수 없다는 단점이 있으나 이 방법은 여전히 신뢰성있고 적절한 방법으로 인정되어 임상 연구에서 계속 이용되고 있다^{12, 13, 20-22}.

본 연구에 있어 우리들이 관찰한 체외순환에 따른 보체 변화의 양상은 다음과 같았다. 체외순환 시작후 5분 때의 C3 및 C4농도는 기준치인 Pre-CPB level에 비해 통계적으로 유의한 감소를 나타내었고 이후 체외순환 종료시까지 저하된채 비교적 안정된 상태를 유지하여서 다른 연구자들의 보고내용^{12, 13}과 일치하였다. 이와같은 연구성적들은 보정공식에 따라 보정한 결과치이므로 단순히 혈액희석으로 인한 감소가 아니라 체외순환의 실시와 더불어 보체계의 빠른 활성화가 일어났음을 명백히 의미하고 있다. 막형 산화기는 기포형 산화기에 비해 혈액의 가스교환 방식이 간접적이고 장시간의 관류에도 잘 견디는 것으로 입증된 까닭에 보체계의 변화가 보다 덜 일어날 것으로 가정하고 실험에 임하였다. 그러나, Cavarocchi 등¹⁸과 Tamiya 등¹¹의 연구보고와는 달리 본 연구에서는 기포형 산화기군(I군)과 막형 산화기군(II군) 사이에 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 그들은 보체 활성산물인 C3a, C4a, C5a를 직접 측정하였고 본 연구에서는 그 전구물질인 C3과 C4의 변화를 측정하였으므로 연구의 방법상 다소 차이는 있을 수 있겠으나 C3과 C4를 연구분석한 Mickleborough 등¹⁴과 Oeveren 등¹⁵의 연구결과와 본 연구의 결과는 일치하였다.

물론 이 두 산화기간의 비교는 단순히 체외순환 실시 동안에만 국한되어 얻어진 연구결과이므로 막형 산화기가 기포형 산화기에 비해 기능상 전혀 우수하지 않다고 단정 지을 수 없겠으나 적어도 체외순환 동안 보체활성화의 문제에 관한 본 연구에서는 막형 산화기의 우수성을 입증할 수 없었다. 향후 이러한 연구와 관련하여 체외순환동안 뿐만 아니라 그 이후 중환자실에서 회복의 단계까지 지속적인 비교연구가 필요한 것으로 사료된다. 체외순환동안 변화된 C3와 C4 농도 사이의 상관관계에 있어 I군의 경우 거의 체외순환 내내 C4 농도의 변화에 대해 C3 농도가 직선적인 관계를 보였고 C4 농도의 감소에 따라 C3 농도의 감소가 직선적으로 함께 일어남으로써 남충희 등²⁰의 연구 결과처럼 고전경로를 통해 보체계의 활성화가 일어났음을 강하게 시사하였다. II군의 경우엔 CPB-30분, 60분 및 CPB-off시기 때에 C3과 C4간의 상관관계를 보였고 나머지 시기동안에는 상관성이 유의하지 못하여서 Chiu 등¹²과 Mickleborough 등¹³의 의견처럼 고전경로 및 부경로가 혼재해서 활성화 되었음을 의미하였다.

일부 연구들이^{2, 18} 체외순환동안 대개 부경로를 통해 보체의 활성화가 주도된다고 하나 본 연구의 결과는 고전경로 및 부경로 둘 다를 통해서 활성화될 수 있음을 보여주었다. 체외순환중 보체계의 활성화로 인한 백혈구의 폐내 정체를 반영하는 MCD는 두군 모두에 있어 다소 숫적인

차이를 보여 RA WBC에 비해 LA WBC의 수가 더 감소된 결과를 보였으나 통계적 유의성은 없었고 두 연구군 사이에도 역시 유의한 차이는 없었다.

이러한 결과는 폐순환이 재개되는 부분 체외순환 후 우심방 및 좌심방으로 부터의 채혈시간이 정확하지 못함에 기인한 것으로 판단된다. 앞으로 이와 유사한 연구와 관련하여 시간적으로 좀더 정밀하고 연속적인 채혈의 실시를 제의하는 바이며 체외순환동안 뿐만 아니라 체외순환 후 연구환자들에 대해 지속적으로 폐의 기능을 평가할 수 있는 여러 인자들의 분석과 변화된 보체 농도의 정상상태로 회복되는데 소요되는 시간의 추적관찰을 통해 보다 세밀한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

인제대학교 부속 부산 백병원 흉부외과에서 1993년 12월부터 1994년 4월까지 체외순환을 이용한 심혈관수술을 시행한 30명의 성인 환자를 대상으로 체외순환시 혈장보체 C3 및 C4 농도의 변화와 백혈구의 폐내 정체에 관하여 연구한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 체외순환 시작과 함께 수분내에 대상 환자 모두에 있어 혈장 C3 및 C4 농도의 감소가 일어 남을 관찰하였으며 ($P < 0.05$) 이러한 저하는 단순히 혈액희석에 의한 영향이 아니라 체외순환 실시로 인한 보체계의 활성화임을 확인하였다.
2. C3 변화와 C4 변화사이의 상관관계는 제 I군의 경우 서로 직선적인 관계를 보여 고전적 경로를 통해 보체계의 활성화가 주도됨을 알았으며 제 II군의 경우에는 일부 채혈시기에 한하여 상관성을 보여 고전경로와 부경로 둘다를 통해 활성화됨을 시사하였으나 C3 및 C4 농도의 변화는 두 연구군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($P > 0.05$).
3. 부분 체외순환 후 우심방 백혈구 수와 좌심방 백혈구 수 사이에 숫적 차이는 있었으나 통계적으로 유의하지 못하였고 제 I군과 제 II군 사이에 MCD 역시 통계적 유의성이 없었다 ($P > 0.05$).

이상의 결과로 체외순환은 보체계를 활성화시킬 수 있다고 증명되었으며 반드시 기포형 산화기가 막형 산화기에 비해서 보체 활성화를 더 많이 야기하지 않는다는 결론을 얻었다.

참 고 문 헌

1. Parker DJ, Karp RB, Cantrell JW, et al. *Changes in serum*

complement and immunoglobulins following cardiopulmonary bypass. Surgery 1972;71:824-7

2. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al. *Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:845-57
3. Craddock PR, Hammerschmidt DE, White JG, et al. *Complement (C5a)-induced granulocyte aggregation in Vitro-A possible mechanism of complement-mediated leukostasis and leukopenia.* J Clin Invest 1977;60:260-4
4. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al. *Complement activation during cardiopulmonary bypass.* N Engl J Med 1981;304:497-503
5. O'Flaherty JT, Craddock PR, and Jacob HS. *Effect of intravascular complement activation on granulocyte adhesiveness and distribution.* Blood 1978;51:731-9
6. Craddock PR, Hammerschmidt DE, and Moldow CF. *Complement-induced granulocyte aggregation.* N Engl J Med 1980;302:789-94
7. Hammerschmidt DE, Weaver LJ, Hudson LD, et al. *Association of complement activation and elevated plasma-C5a with adult respiratory distress syndrome.* The Lancet 1980;1:947-9
8. Cavarocchi NC, England MD, Schaff HV, et al. *Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass.* Circulation 1986;74(pt 2):III 111-30
9. Sacks T, Moldow CF, Craddock PR, et al. *Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement-stimulated granulocytes.* J Clin Invest 1978;61:1161-7
10. Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff MV, et al. *Complement activation during cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1986;91:252-8
11. Tamiya T, Yamasaki M, Maeo Y, et al. *Complement activation in cardiopulmonary bypass, with special reference to anaphylatoxin production in membrane and bubble oxygenators.* Ann Thorac Surg 1988;46:47-57
12. Chiu RCJ, Samson R. *Complement (C3, C4) consumption in cardiopulmonary bypass, cardioplegia, and protamine administration.* Ann Thorac Surg 1984;37:229-32
13. Mickleborough L, Arnold G, Chiu RCJ. *Complement consumption during cardiopulmonary bypass.* Perfusion 1986;1:261-9
14. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, et al. *Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis.* N Engl J Med 1977;296:769-74
15. Oeveren WV, Kasatchkine MD, Maillet F, et al. *Deleterious effects of cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:888-99
16. Tamiya T, Maeo Y, Okada T, et al. *Significance of concentrated red cell and albumin priming method with particular reference to anaphylatoxin generation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:78-86
17. Salama A, Hugo F, Heinrich D, et al. *Deposition of terminal C5b-9 complement complex on erythrocytes during cardiopulmonary bypass.* N Engl J Med 1988;318:408-14
18. Cavarocchi NC, Schaff HV, Orszulak TA, et al. *Evidence for*

- complement activation by protamine-heparin interaction after cardiopulmonary bypass. Surgery* 1985;3: 525-30
19. Royston D, Fleming JS, Desai JB, et al. *Increased production of peroxidation products associated with cardiac operation: Evidence for free radical production. J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91: 759-66
 20. 남충희, 조영철, 고정관 등. 개심술 후 혈장단백 및 보체(C3, C4)의 변화상 추적. *대흉외지* 1986;19: 558-62
 21. Jones HM, Matthews N, Vaughan RS, et al. *Cardiopulmonary bypass and complement activation: involvement of classical and alternative pathways. Anesthesia* 1982;37: 629-33
 22. 이철주, 정상조, 진성훈 등. 체외순환후 혈청내 Immunoglobulin 과 보체의 변화상 추적. *대흉외지* 1988;21: 613-8