

심장수술시 백혈구의 폐내정체와 스테로이드의 예방적 효과에 관한 연구

부산 백병원 흉부외과 체외순환연구실(지산전문대학 임상병리과 겸임교수)

최 석 철†

국문초록: 심장수술후 흔히 발생하는 다양한 수술 합병증들은 체외순환으로 인한 체액성 및 세 포성 면역계의 손상이 깊이 연루되어 일어나는 것으로 인식되어져 왔다. 특히, 수술 중 종종 경험하게 되는 폐기능 부전은 보체계 활성화 및 염증반응에 따른 백혈구의 폐내 정체(pulmonary leukostasis)가 이와같은 합병증의 주된 요인으로 알려져 있다. 일부 연구들은 체외순환 실시전 항 염증 약제인 부 신피질 호르몬제를 투여함으로써 보체계 및 백혈구 활성화가 억제되어 수술 폐기능 부전의 발생을 예방시켜 주었다고 보고하고 있다. 이에 본 연구의 저자는 체외순환을 이용한 심장수술 동안과 술 후, 백혈구의 숫적 변화 및 폐내 정체를 관찰 하였다. 수술 시기에 있어 폐기능 평가의 한 지표로 동 맥혈 산소분압을 측정하여 술전치와 비교하였고 흉부 X-선 필름을 통한 폐부종 징후와 발열유무, 그리고 그의 여러 변수들을 분석하였다. 또한 체외순환 실시전 투여한 부신피질 호르몬제(solu-Medrol; 30mg/kg)가 이러한 변수들에 어떤 영향을 미치며 과거의 연구에서 설명된 여러가지 예방적 효과가 과연 있는지를 함께 규명 하였다. 연구는 무작위로 선정된 심장수술환자 50명을 대상으로 전향적 맹검법(blind fashion)으로 시행하였다. 연구의 목적상 전체 환자를 placebo 군(n=25)과 steroid 군(n=25)으로 분류하였고 연구를 통해 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 체외순환은 말초혈액의 총백혈구수를 유의하게 변화시키는데 초기엔 그 수를 저하시켰고 시간이 경과할수록 점차 상승시켰으며 유의한 상승은 수술 7일까지 지속되었다($P<0.05$). 이러한 총 백혈구의 숫적 변화는 호중구수의 절대적 변화에 기인한 것이었다.
2. 부분체외순환 동안 placebo 군은 백혈구의 폐내정체가 일어났으나, steroid 군은 예방되었다.
3. 양 군 모두에 있어 체외순환 동안 임파구수는 의미있게 변화되지 않고 체외순환 종료후 부터 3일 동안 유의한 감소를 보였으나($P<0.05$) 수술 7일엔 완전히 기준치로 회복되었다.
4. 단구수는 양 군 모두 체외순환 초기엔 큰 변화가 없다가 이후 점차 상승하여 수술 7일까지 유의한 증가가 지속되었다($P<0.05$).
5. 수술 동맥혈 paO_2 는 placebo 군은 술전치에 비해 감소되었으나($P=0.01$) steroid 군은 유의한 감소가 없었다($P=0.90$). 폐부종 발생환자는 placebo 군에 비해 steroid 군이 보다 의미있게 낮았고($P=0.001$) 수술 발열환자 역시 steroid 군이 placebo 군 보다 훨씬 낮았다($P=0.01$). 그러나 기계호흡 보조시간과 중환자실에서 머문 시간은 양 군 간에 유의한 차이가 없었다($P>0.05$).

이상의 연구결과를 통해 저자는 체외순환을 이용한 심장수술 동안 백혈구의 활성화로 인한 숫적 변화와 폐내 정체를 관찰하였고 스테로이드의 사용이 보다 높은 호중구 수의 보존효과를 가져다 주었으며 백혈구의 폐내 정체를 예방해주고 수술의 일부 관류후 증후군을 경감시켜줌을 확인할 수 있었다. 그러나 수술 시기에 있어 양 군 모두 임파구의 숫적 감소가 3일간 지속됨으로 해서 임파구와 연관된 면역계의 손상이 여전히 우려되는바 이므로 향후 이 부분에 대한 예방적 수단과 스테로이드 의 수술 면역학적 기능에 미치는 영향에 관한 연구 역시 더 필요할 것으로 사료된다.

* 논문접수 1996년 9월 24일, 수정재접수 1996년 10월 30일.

† 별책요청 저자

서 론

심장수술후 흔히 발생하는 다양한 수술 합병증들은 체외순환으로 인한 체액성 및 세포성 면역의 손상이 깊이 관여하여 야기되는 것으로 인식되어져 왔다.

체외순환(cardiopulmonary bypass; 이하 CPB로 약함)은 펌프-산화기 시스템에 대한 혈액의 접촉으로 보체계, 키닌계, 응고계, 섬유소 용해계 등의 반응증폭 및 호중구, 혈소판, 내피의 활성화와 같은 광범위한 전신성 염증반응을 유도하며^{13,23,32} 이러한 염증반응들은 수술, 모세관 투과성 및 세포간질액의 증가, 발열, 백혈구 증가증, 출혈소인, 응고장애, 혈관수축, 체온저하, 그리고 심장, 폐, 신장을 포함한 다양한 장기 기능부전등의 "관류후 증후군(postperfusion syndromes)"을 일으킬 것이다³⁰. 많은 연구들은 체외순환후 장기손상의 병인으로 활성화된 백혈구의 역할을 강조하고 있다. 백혈구는 체외순환 동안 보체계를 포함한 여러가지 염증 매개체들에 의해 활성화 될 수 있으며 활성화된 백혈구는 화학주성, 부착성, 자가응집능의 증가, 그리고 변연추향(margination) 및 장기내 축적과 함께 조직 손상적인 유해한 물질들을 분비해 낸다. 심장수술후 종종 경험하게 되는 폐기능 부전은 활성화된 호중구의 폐내 정체가 그 주된 요인으로서 폐 모세혈관내 점착 응집된 호중구는 산소-유래성 자유기(oxygen-derived free radicals; superoxide anion, hydrogen peroxide, hydroxyl radical, singlet oxygen), 단백질 분해효소(elastase, myeloperoxidase), 아라키돈산 대사산물들 등을 방출시켜서 혈관 긴장성의 변화, 혈관내피의 손상 및 온전성의 파괴를 일으킨다⁴⁷. 이와 같은 손상적 효과들은 폐의 조직학적 손상과 기능적 장애를 가져와 환자의 회복을 더디게하고 마침내 성인성 호흡곤란 증후군(adult respiratory distress syndrome; 이하 ARDS로 약함)이라는 과밀적 결과를 초래할런지도 모른다. 심장수술후의 이환율은 약 5%, 사망률은 약 2%에 이른다³¹.

최근의 연구경향은 체외순환에 따른 각종 유해한 영향들의 원인적 규명뿐만 아니라 그 예방적 중재수단까지 연구함으로써 수술 환자의 이환율과 사망률을 줄이는데 노력해 왔다. 그러한 연구들 중 일부는 체외순환 실시전 항염증 약제

인 부신피질 호르몬제의 사용이 보체계 및 백혈구의 활성화 둘 다를 억제 시키거나 혹은 둘 중 하나를 억제시켜서 수술 폐기능 부전의 발생을 경감시켜 주리라는 점을 시사하고 있다^{11,16,23,24,28,54}.

이에 본 연구의 저자는 체외순환을 이용한 심장수술후 관류후 증후군의 병인에 중추적 요인이 되고 있는 백혈구에 대해 수술동안 및 수술후적으로 추적 조사하여서 그 숫적변화 동태와 폐내 정체, 그리고 그에 따른 임상적 양상의 규명을 시도하였고 수술 폐기능 손상 징후와 기타 여러 관련 인자들을 분석 하였다. 아울러 체외순환 개시전 투여한 부신피질 호르몬제(Solu-Medrol; 30mg/kg)가 이러한 모든 연구변수들에 어떤 영향을 미치며 기존의 여러 연구에서 설명된 예방적 효과가 있는지를 함께 조사 평가함으로써, 심장수술후 발생하는 여러 합병증들에 대한 근원적 이해와 이용 가능한 예방적 수단을 제시하여 보다 진일보된 환자의 임상관리를 도모코자 한다.

재료 및 방법

1. 연구재료

1994년 10월부터 1995년 7월까지 인제대학교 부속 부산 백병원 흉부외과에서 체외순환을 이용해서 심장수술을 시행할 환자중 술전 스테로이드 계통의 약물을 투여한 예와 만성 폐쇄성 폐질환 혹은 기타 다른 폐질환이 있는 환자, 그리고 청색성 심질환자를 제외한 나머지 환자들중 50명을 무작위로 선정해서 연구대상으로 하였다. 연구의 목적상 전체 환자들을 두 군(placebo 군, steroid 군)으로 나누었는데, placebo 군은 부신피질 호르몬제 대신 생리식염수를 투여한 환자들(n=25)로써 대조군이고 steroid 군은 부신피질호르몬제를 투여한(30mg/kg) 환자군(n=25)이었다. 전체 환자의 성별은 남자 19명, 여자 31명이었고 평균 연령은 placebo 군의 경우 14.28±13.77세(범위 1.0 - 52.0세), steroid 군의 경우 15.92±14.61세(범위 1.0 - 52.0세)이었다.

대동맥 교차 차단시간과 총 체외순환 시간은 placebo 군의 경우 61.08±33.43분(범위 15.0 - 149.0분), 76.48±36.70분(범위 32.0 - 173.0분)이고 steroid 군의 경우 64.56±28.90분(범위 19.0 - 102.0분), 84.76±35.80분(범위 35.0 - 154.0분)이었다. 체외순환동안 평균 관류속도는 placebo 군의 경우 2.22±0.12 L/m²/min.(범위 2.0 - 2.8 L/m²/

min.), Steroid 군의 경우 2.19 ± 0.19 L/m²/min.(범위 2.0 - 2.7 L/m²/min.) 이었다. 이러한 모든 변수들과 그의 여러 변수들은 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 연구방법

1) 연구 방식

전향적 비교 조사에 있어 흔히 발생하기 쉬운 인식적 편견을 배제시키기 위해 전체 연구대상 환자들에 대해 맹검법(blind fashion)을 시도키로 하였다. 즉, 수술 및 술후 환자치료에 관여된 의사들과 간호사들이 어떤 환자가 위약 투여군(placebo 군)이고 어떤 환자가 부신피질 호르몬 투여군(steroid 군) 인가를 알지 못하도록 하여 편견의 발생이 최소화되도록 하였다. 위약으로는 생리식염수를, 부신피질 호르몬제로는 solu-Medrol(30mg/kg)을 선택하여 체외순환이 시작되기 약 20분전에 각각의 환자군에게 정맥내로 투여 하였다.

2) 체외순환

인공심폐기는 5-roller pump(Stockert Co.)를 사용하였고 Bently사의 막형 산화기와 GISH사의 순환회로를 전체 환자에 대해 동일하게 사용하였다. 체외순환 회로를 환자에게 연결하기전 heparin(3mg/kg)을 투여해서 혈액응고 활성시간(Activated Clotting Time;이하 ACT로 약함)이 최소 450초 이상 유지되도록 하였고 체외순환중에도 계속 감시하여 이 수준이 유지되도록 하였다. 체외순환 회로의 충전액으로는 채혈된지 3일 이

내의 전혈과 신선냉동 혈장, 15% mannitol(6ml/kg), sodium bicarbonate(1mEq/kg), CaCl₂(0.6g), cantan(0.5 - 1g), Hartmann 용액등을 이용하여 체외순환동안 적혈구 용적율이 25% 정도 유지되도록 하였다. 체외순환 종료후 protamine을 이미 사용한 heparin양의 1.5배로 투여해서 술전 ACT로 회복시켰다.

3) 백혈구 수 변화의 관찰

전신 마취후 모든 환자들의 요골동맥으로부터 채취한 혈액의 백혈구 수를 기준치(이하 pre-CPB로 약함)로 하여 체외순환 시작 5분, 30분, 60분, 90분, 120분, 종료직후(이하 CPB-5, CPB-30, CPB-60, CPB-90, CPB-120, CPB-off로 각각 표시)에 채취한 각 혈액의 백혈구 수와 비교하였다. 또한 술후 시기에 있어 변화들 역시 관찰하였는데 채혈시기는 중환자실 도착, 술후 1일, 2일, 3일, 7일로 하였다(이하 ICU, POD-1, POD-2, POD-3, POD-7등으로 표시).

4) 백혈구의 폐내 정체

대동맥 교차차단의 제거후 폐의 재관류가 허용되는 부분 체외순환 실시 1분 경과시에 모든 환자의 우심방 및 좌심방으로부터 동시에 혈액을 채취해서 백혈구 수를 비교 하였다. 우심방 혈액은 중심정맥압 측정용 카테터에서, 좌심방 혈액은 벤트 카테터에서 각각 채취하였는데 채취전 이미 차 있던 혈액을 20cc정도 제거후 채혈 하였다.

5) 동맥혈 산소분압과 폐부종

전신마취 유도 직후 전체 환자의 요골동맥으로부터 채취한 동맥혈액의 산소분압(기준치, 이

Table 1. Clinical characteristics of the patient population in groups

Parameter	Placebo group	Steroid group	Statistic
Sample size	n=25	n=25	
Sex (male : female)	12 : 13	7 : 18	
Cardiac defect (congenital : acquired)	18 : 17	15 : 10	
Age (years)	14.28±13.77	15.92±14.91	*
Body weight (kg)	30.02±22.30	35.37±23.87	*
Body surface area(m ²)	0.94± 0.53	1.08± 0.58	*
ACC (min.)	61.08±33.43	64.56±28.90	*
TBT (min.)	76.48±36.70	84.76±35.80	*
Perfusion rate (L/m ² /min.)	2.22± 0.12	2.19± 0.19	*
Lowest body temperature(°C)	31.79± 2.07	31.04± 2.08	*

Data are expressed as the mean ± standard deviation (SD), *: No significance, p>0.05.

Legend: ACC, Aortic cross-clamping time; CPB×, cardiopulmonary bypass; TBT, Total bypass time.

하 Pre-PaO₂로 표시)과 체외순환 종료직후 동일 부위에서 채취한 동맥혈의 산소분압(이하 Post-PaO₂로 표시)을 비교 하였다(단, 모든 환자들의 술전, 술직후의 FiO₂와 두 비교군 간의 FiO₂는 가능한 동일조건이 되게 하였다). 수술전 촬영한 흉부 X-선 필름(기준치, 이하 pre-chest X-ray로 표시)과 수술후의 흉부 X-선 필름(이하 post-chest X-ray로 표시)을 비교하여 폐부종 징후를 관찰 하였다.

6) 술후 발열 및 감염

전체 환자들의 술후 발열유무를 관찰하였는데 그 기준점을 38℃이상으로 하였고 발열을 보인 환자들에 대해 혈액배양을 통한 감염 여부도 조사 하였다.

7) 기타 변수들

두 군 환자들의 술후 기계적 호흡보조 시간과 중환자실에서 머문 시간을 비교 하였다.

8) 각 검체의 처리 및 측정

동맥혈 산소분압 비교 검체는 채혈 즉시 가스 분석을 실시하였고 그의 나머지 혈액검체 역시 채혈 즉시 EDTA 항응고제가 들어 있는 진공튜브(vacutainer)에 넣은 후 SYSMEX-NE 8000(Japan, TOA Co.)으로 CBC profile을 검사 하였다. 모든 검체의 총 백혈구 수와 호중구, 임파구, 단구 수의 변화를 관찰하였고 체외순환시의 혈액희석에 대해 아래의 공식을 이용하여 보정해 주어서 그 표시 단위를 numbers/ μ l로 하였다.

* Corrected WBC counts(no./ml)

$$= \frac{\text{Measured WBC counts} \times \text{Pre-CPB hematocrit}}{\text{Hematocrit at each sampling point}}$$

우심방 백혈구 수(이하 RA WBC로 약함)와 좌심방 백혈구 수(이하 LA WBC로 약함) 간의 차이는 'median cell count difference(이하 MCD로 약함)'라 표시하여서 다음의 공식으로 계산하였다.

* MCD(no./ μ l) = RA WBC - LA WBC

9) 자료의 분석 및 통계처리

각 군 백혈구의 숫적 변화는 반복측정 분산분석법(Repeated measure ANOVA)을 적용하였고 우심방 및 좌심방의 백혈구 수의 비교와 술전 술후의 동맥혈 산소분압의 비교에는 paired t-test를 이용하였다. 그외 양 군 사이의 모든 독립변수들의 비교에는 unpaired t-test를 이용하였고 술 전후의 흉부 X-선 필름의 비교와 술후의 발열유무에 대해선 sign test와 McNemar test로 분석 하였

다. 자료들의 통계처리는 SAS 통계 프로그램을 이용하였고 P<0.05일때 유의하다고 판단 하였다. 가능한 모든 자료들의 수치는 평균±표준편차로 표시 하였다.

연구 결과

1. 백혈구의 변화

체외순환의 시작과 함께 모든 연구군의 총 백혈구 수는 기준치에 비해 유의하게 큰 감소를 보였으며 두 군의 결과는 다음과 같다.

1) Placebo 군

총 백혈구 수, 호중구 수, 임파구 수, 단구 수의 기준치는 각각 7,991±2,617/ μ l, 4,500±2,093/ μ l, 2,675±835/ μ l, 630±230/ μ l 이었으나, CPB-5분때의 수치는 각각 5,547±2,661/ μ l, 2,732±1,952/ μ l, 2,254±702/ μ l, 509±234/ μ l로써 임파구를 제외한 나머지 세 항목의 결과는 유의한 감소를 보였으며 총 백혈구 수의 감소는 호중구 수의 절대적 감소에 의해 주도 되었다. 그러나 그 이후 시기부터 총 백혈구 수, 호중구 수, 단구 수는 CPB-5분때에 비해 약간씩 회복되는 경향을 보여 CPB-90분때의 이들 수치는 기준치보다 유의하게 증가된 상태를 보였으며 마지막 관찰일인 POD-7까지 계속해서 기준치보다 높은 상태를 유지 하였다(Table 2). CPB-90부터 POD-7까지의 증가된 총 백혈구 수 역시 호중구 수의 증가에 기인한 것이었다. 이에 비해 임파구 수는 체외순환동안 내내 유의한 변화없이 유지되다가 CPB-off시 기준치보다 약간 증가된 경향을 나타내다가(P=0.04), POD-1때 매우 심한 저하를 보였다(P=0.0001). POD-2때에도 여전히 기준치보다 유의하게 저하된 상태였으나 POD-3때 이르러 점차 회복하는 경향을 보여 POD-7때에는 기준치 이상으로 완전히 회복 하였다(Table 2).

2) Steroid 군

총 백혈구 수, 호중구 수, 임파구 수, 단구 수의 기준치는 각각 8,192±2,729/ μ l, 5,028±2,114/ μ l, 2,543±1,122/ μ l, 495±192/ μ l이었으나, CPB-5분때의 수치는 각각 6,025±2,331/ μ l, 3,341±1,967/ μ l, 2,173±640/ μ l, 424±127/ μ l로써 임파구와 단구를 제외하고는 모든 기준치 보다 유의하게 저하되었으며 호중구 수의 절대적 감소가 총 백혈구 수 감소의 원인이 되었다. CPB-5분 이후의 총 백혈구 수와 호중구 수는 placebo 군의 경우와 비

Table 2. Changes of leukocyte counts in placebo group

Sampling Period	Total WBC (no./ μ l)	<i>P</i>	Neutrophil (no./ μ l)	<i>P</i>	Lymphocyte (no./ μ l)	<i>P</i>	Monocyte (no./ μ l)	<i>P</i>
Pre-CPB	7,991 \pm 2,617		4,500 \pm 2,093		2,675 \pm 835		630 \pm 230	
CPB-5	5,547 \pm 2,661	0.001	2,732 \pm 1,952	0.03	2,254 \pm 702	0.06	509 \pm 234	0.01
CPB-30	6,987 \pm 3,043	0.11	3,768 \pm 2,139	0.08	2,537 \pm 846	0.56	530 \pm 290	0.11
CPB-60	8,080 \pm 3,922	0.94	4,528 \pm 2,757	0.97	2,853 \pm 1,209	0.61	560 \pm 319	0.46
CPB-90	11,803 \pm 8,236	0.02	8,011 \pm 6,859	0.001	2,812 \pm 1,202	0.78	976 \pm 534	0.004
CPB-120	10,893 \pm 7,642	0.02	7,687 \pm 6,436	0.001	2,300 \pm 1,081	0.54	766 \pm 871	0.004
CPB-off	10,640 \pm 5,261	0.03	6,935 \pm 4,969	0.03	3,109 \pm 1,173	0.04	586 \pm 324	0.01
ICU	12,328 \pm 4,249	0.0001	8,827 \pm 3,463	0.001	2,544 \pm 1,018	0.65	872 \pm 382	0.01
POD-1	12,023 \pm 3,891	0.0001	9,870 \pm 3,611	0.001	1,232 \pm 623	0.0001	852 \pm 356	0.02
POD-2	11,614 \pm 3,006	0.0001	8,836 \pm 2,844	0.001	1,778 \pm 1,165	0.003	932 \pm 682	0.01
POD-3	10,278 \pm 2,889	0.008	7,106 \pm 2,445	0.001	2,240 \pm 1,003	0.05	851 \pm 579	0.02
POD-7	10,586 \pm 2,621	0.0003	6,016 \pm 1,989	0.01	3,268 \pm 1,663	0.05	945 \pm 551	0.01

Data are shown as the mean \pm SD, *P*: Statistical significance between Pre-CPB and each sampling period. Legend: CPB, Cardiopulmonary bypass; ICU, Intensive car unit; POD, Postoperative day; WBC, White blood cell.

Table 3. Changes of leukocyte counts in steroid group

Sampling Period	Total WBC (no./ μ l)	<i>P</i>	Neutrophil (no./ μ l)	<i>P</i>	Lymphocyte (no./ μ l)	<i>P</i>	Monocyte (no./ μ l)	<i>P</i>
Pre-CPB	8,192 \pm 2,729		5,028 \pm 2,114		2,543 \pm 1,122		495 \pm 192	
CPB-5	6,025 \pm 2,331	0.0001	3,341 \pm 1,967	0.0001	2,173 \pm 640	0.06	424 \pm 127	0.06
CPB-30	6,859 \pm 2,690	0.01	3,950 \pm 2,046	0.002	2,388 \pm 924	0.44	426 \pm 162	0.01
CPB-60	7,691 \pm 3,611	0.61	4,883 \pm 2,927	0.64	2,455 \pm 1,119	0.80	396 \pm 168	0.01
CPB-90	9,333 \pm 4,132	0.02	6,646 \pm 3,649	0.001	2,021 \pm 724	0.12	557 \pm 197	0.41
CPB-120	13,996 \pm 5,462	0.001	10,978 \pm 4,949	0.0001	2,232 \pm 788	0.52	637 \pm 234	0.002
CPB-off	12,261 \pm 6,045	0.001	9,130 \pm 5,700	0.0004	2,468 \pm 1,196	0.67	556 \pm 209	0.22
ICU	12,098 \pm 3,800	0.001	9,591 \pm 3,373	0.0001	1,873 \pm 910	0.003	662 \pm 214	0.001
POD-1	15,188 \pm 3,929	0.0001	12,924 \pm 3,880	0.0001	1,292 \pm 804	0.00001	922 \pm 299	0.0001
POD-2	14,838 \pm 4,817	0.0001	12,220 \pm 4,885	0.0001	1,724 \pm 825	0.0001	866 \pm 190	0.0001
POD-3	11,622 \pm 3,924	0.0001	8,756 \pm 3,659	0.0001	2,048 \pm 1,000	0.01	771 \pm 257	0.0001
POD-7	12,036 \pm 4,227	0.0001	7,692 \pm 3,163	0.0001	2,943 \pm 1,887	0.17	1,012 \pm 536	0.0001

Data are shown as the mean \pm SD, *P*: Statistical significance between Pre-CPB and each sampling period. Legend: CPB, Cardiopulmonary bypass; ICU, Intensive car unit; POD, Postoperative day; WBC, White blood cell.

숫한 추세로 회복되는 경향을 보여 POD-7때에는 기준치보다 매우 유의한 증가를 나타내었다 (Table 3). 임파구 수는 체외순환동안 거의 변화되지 않다가 ICU시기때 급격히 떨어져 기준치와 유의한 차를 보였고($P=0.003$), POD-1때엔 더욱 떨어져 최저치를 기록 하였다($P=0.0001$). 이러한 저하는 POD-2까지 지속되었고 POD-3때에 점차

회복되는 경향을 보였으나 여전히 기준치보다 낮은 상태였으며($P=0.01$) POD-7에 이르러 완전히 회복 되었다(Table 3). 단구의 경우엔 CPB-60분때에 기준치 이하로 저하 되었다가($P=0.01$) CPB-120때엔 기준치보다 유의한 상승을 하였다 ($P=0.002$). 그 이후 ICU 시기때부터 POD-7까지 지속적인 상승을 보여서 술후 모든 시기때엔 기

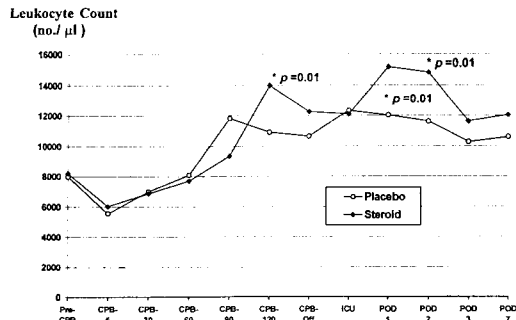


Fig. 1. The Comparison of Changes of Total Leukocyte Counts in Placebo and Steroid Group: Total leukocyte counts in steroid group were significantly higher than placebo group on CPB-120, POD 1, and POD 2 (Legend: CPB, cardiopulmonary bypass; POD, postoperative day).

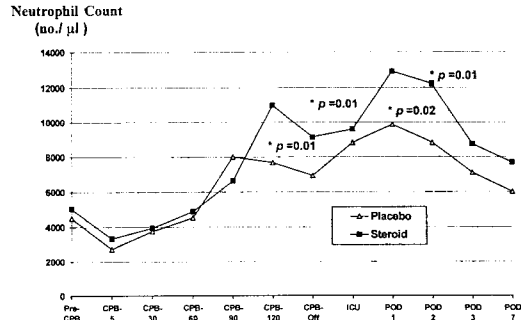


Fig. 2. The Comparison of Changes of Neutrophil Counts in Placebo and Steroid Group: Steroid group had higher neutrophil counts than placebo group on CPB-120, CPB-off, POD 1, and POD 2 (Legend: CPB, cardiopulmonary bypass; POD, postoperative day).

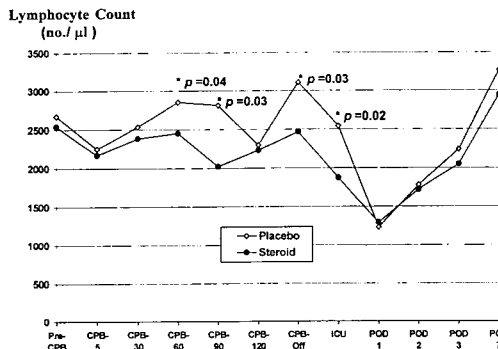


Fig. 3. The Comparison of Lymphocyte Counts in Placebo and Steroid Group: The lymphocyte counts of steroid group were less than placebo group on CPB-60, CPB-90, CPB-off, and ICU (Legend: CPB, cardiopulmonary bypass; POC, postoperative day).

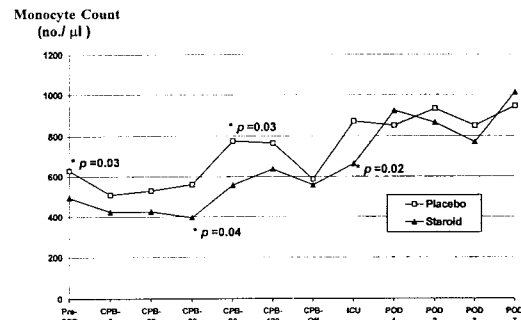


Fig. 4. The Comparison of Changes of Monocyte Counts in Placebo and Steroid Group: There was already difference in pre-CPB (control value) between two groups and therefore, the interpretation was impossible for the comparison of placebo and steroid group (Legend: CPB, cardiopulmonary bypass; POC, postoperative day).

준치 보다 유의하게 높았다(Table 3).

3) 두 연구군 사이의 비교

총 백혈구 수의 경우 기준치에서 ICU치 까지 두 군간에 유의한 차가 없었으나, CPB-120, POD-1, 그리고 POD-2의 결과는 차이를 보여, steroid 군이 placebo 군 보다 이 세 시기에 유의하게 더 높았다($P=0.01$, Fig.1). 호중구 수는 CPB-120, CPB-off, POD-1 그리고 POD-2때 두 군 사이에 차이를 보였는데, steroid 군이 placebo 군 보다 유의하게 더 높았으며($P<0.05$) 나머지 시기때엔 차이가 없었다(Fig.2). 그러나 임파구의 경우 그 양상이 조금 달라서 CPB-90, CPB-off, 그리고 ICU때 placebo 군이 steroid 군 보다 오히려 더 높았고($P=0.03$, $P=0.03$, $P=0.02$) 나머지 시기에는 유

의함이 없었다(Fig.3). 단구의 경우엔 placebo 군이 steroid 군에 비해 기준치, CPB-60, CPB-90, 그리고 ICU치가 더 높았으며($P=0.03$, $P=0.04$, $P=0.03$, $P=0.02$) 나머지 시기들에 있어선 차이가 없었다(Fig.4).

2. 백혈구의 폐내 정체

1) Placebo 군

Figure 5는 placebo 군에 있어 백혈구의 폐내 정체 양상을 나타낸 것이다. 부분 체외순환시 우심방 및 좌심방의 총 백혈구 수는 $7,499 \pm 3,290/\mu\text{l}$, $4,784 \pm 2,866/\mu\text{l}$ 이며 MCD는 $2,715 \pm 423/\mu\text{l}$ 로써 유의한 차이가 있었다($P=0.003$). 호중구 수는 우심방이 $4,342 \pm 2,976/\mu\text{l}$, 좌심방이 $2,515 \pm 2,562/$

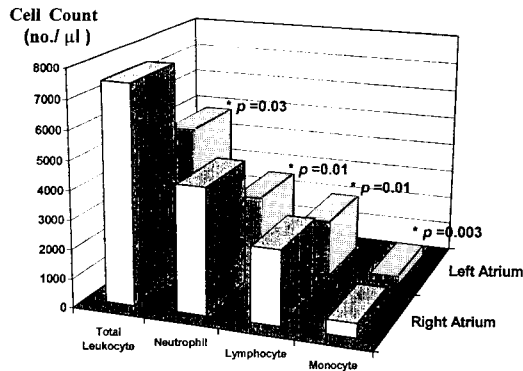


Fig. 5. Transpulmonary Leukostasis during Partial Cardiopulmonary Bypass in Placebo Group: Cell counts in left atrium were less than those in right atrium, indicating leukocyte sequestration in pulmonary.

μl로써 MCD는 $1,830 \pm 414/\mu\text{l}$ 였으며 유의 하였다 ($P=0.01$). 임파구 수는 우심방이 $2,572 \pm 748/\mu\text{l}$, 좌심방이 $1,916 \pm 652/\mu\text{l}$, MCD는 $655 \pm 95/\mu\text{l}$ 로써 유의한 차이가 있었다($P=0.002$). 단구 수는 우심방이 $482 \pm 249/\mu\text{l}$, 좌심방이 $287 \pm 175/\mu\text{l}$, MCD는 $194 \pm 74/\mu\text{l}$ 로써 역시 통계적 의미가 있었다($P=0.003$). 즉, 부분 체외순환시 좌심방 백혈구의 수가 우심방 백혈구 수에 비해 의미있는 저하를 나타냄으로써 이러한 백혈구들의 폐내 정체를 반영하였다(Fig.5).

2) Steroid 군

Figure 6은 steroid 군에 있어 백혈구의 폐내정체 정도를 나타낸 것이다. 부분 체외순환시 우심방 및 좌심방의 총 백혈구 수는 각각 $6,502 \pm 3,259/\mu\text{l}$, $5,733 \pm 3,215/\mu\text{l}$ 이고 MCD는 $768 \pm 44/\mu\text{l}$ 이었다($P=0.41$). 호중구 수는 우심방이 $4,451 \pm 2,938/\mu\text{l}$, 좌심방이 $3,850 \pm 2,789/\mu\text{l}$, MCD는 $601 \pm 149/\mu\text{l}$ 였다($P=0.46$). 임파구 수는 우심방이 $1,658 \pm 872/\mu\text{l}$, 좌심방이 $1,566 \pm 846/\mu\text{l}$, MCD는 $91 \pm 26/\mu\text{l}$ 였다($P=0.71$). 단구 수는 우심방이 $326 \pm 140/\mu\text{l}$, 좌심방이 $269 \pm 139/\mu\text{l}$, MCD는 $57 \pm 11/\mu\text{l}$ 였다($P=0.15$). 이상과 같이 부분 체외순환시 Steroid 군의 경우 우심방과 좌심방 사이에 백혈구 수의 유의한 차이가 전혀 없었다(Fig.6).

3. 동맥혈 산소분압과 폐부종

Placebo 군의 경우 pre-CPB 동맥혈 산소분압은 $301 \pm 58\text{mmHg}$, Post-CPB 동맥혈 산소분압은 $224 \pm 68\text{mmHg}$ 로써 두 시기 사이에 유의한 차이가 있었다($P=0.01$, Table 4). Steroid 군의 동맥혈 산

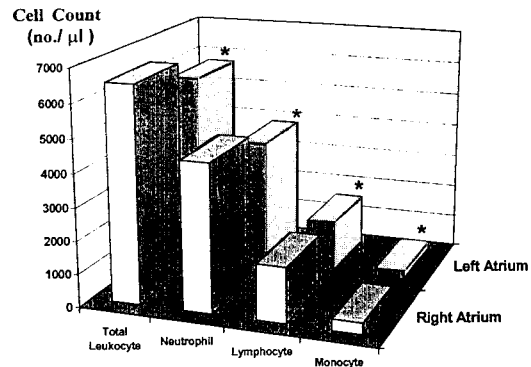


Fig. 6. Transpulmonary Leukostasis during Partial Cardiopulmonary Bypass in Steroid Group: There were no significant difference in cell counts between right and left atrium, suggesting prophylactic effect of steroid for leukocyte sequestration in pulmonary (* : no significance, $p>0.05$).

소분압은 pre-CPB시 $294 \pm 89\text{mmHg}$, Post-CPB시 $330 \pm 108\text{mmHg}$ 로 두 시기 사이에 유의한 차가 없었다($P=0.90$, Table 4). 술전 모든 환자들의 흉부 X-선 필름 상에 폐부종 징후는 없었다. 술후 폐부종 발생환자는 placebo 군의 경우 16명, steroid 군은 2명으로써 두 비교군 사이에 유의한 차를 보였다($P=0.001$, Table 4).

4. 술후 발열 및 감염

술후 발열환자는 placebo 군의 경우 23명, steroid 군의 경우 14명으로써 placebo 군이 의미 있게 더 많았다($P=0.01$, Table 4). 발열 환자들에 대한 술후 혈액배양의 결과는 두 군 모두에서 음성을 보였다.

5. 기타 변수들

기계호흡 보조시간은 placebo 군의 경우 평균 12.93 ± 7.16 시간, steroid 군의 경우 12.80 ± 5.11 시간으로써 두 군 사이에 유의한 차가 없었다($P=0.94$, Table 4). 중환자실에 머문 시간은 placebo 군의 경우 162.87 ± 59.24 시간, steroid 군은 185.11 ± 95.96 시간으로써 두 군 사이에 역시 유의한 차이는 없었다($P=0.33$, Table 4).

고 찰

체외순환은 체액성 매개체들(보체계, 키닌계, 응고계, 섬유계 용해계)과 세포성 매개체들(호중구, 대식세포, 혈소판)을 활성화시켜 광범위한 전

Table 4. Postoperative clinical findings and outcomes in all study patients

Parameters	Placebo group(n=25)	Steroid group(n=25)	P-value
PaO ₂ (Pre-CPB: post-CPB, mmHg)	301±58 : 224±68	294±89 : 330±108	0.01, 0.09*
Pulmonary edema	16	2	0.001**
Fever (>38℃)	23	14	0.01**
MVSP (hours)	12.93±7.16	12.80±5.11	0.94**
Care duration at ICU (hours)	162.87±59.24	185.11±95.96	0.33**
ARDS-like signs	2	none	-
Blood culture(+)	none	none	-

Data are shown as the mean±SD, *: Comparison of Pre-CPB and Post-CPB in each group, **: Comparison of placebo and steroid. Legend: PaO₂, Partial oxygen pressure of arterial blood; CPB, Cardiopulmonary bypass; MVSP, Mechanical ventilatory supporting period; ICU, Intensive car unit; ARDS, Adult respiratory distress syndrome.

신 염증반응을 유도한다¹⁰⁾. 특히 보체계와 백혈구가 체외순환에 따른 주요 병인으로 인식되어 왔는데 호중구는 체외순환동안 보체 활성화산물들, 칼리크레인(kallikrein), 혈소판 활성화인자(platelet-activating factor, 이하 PAF로 약함), 그리고 leukotrien B4 (이하 LTB4로 약함)에 의한 자극과 체외순환 시스템의 합성표면들에 대한 직접 접촉으로 인해 활성화될 수 있다^{29,59)}. 호중구는 활성화되면 화학주성의 변화, 자가 응집능의 증가, 다양한 단백질 분해효소의 방출, 부착성의 변화, 독성산소기의 생성, 그리고 폐 모세혈관 상의 정체등이 일어난다^{20,23,47,59)}.

최근의 연구동향은 이러한 손상적 영향들을 효과적으로 예방해 줄 수 있는 중재수단에 그 관심의 초점이 모아지고 있으며, 일부 연구보고는 체외순환시 부신피질 호르몬제의 사용이 보체계와 백혈구 활성화 둘다를 막아 주거나 아니면 둘중 하나의 활성화를 방지해 줌으로써 술후 환자의 회복에 기여하리라는 점을 시사하고 있다^{11,16,23,24,28,59)}.

본 연구는 이러한 이론적 배경을 근간으로 체외순환에 따른 백혈구의 동력학과 폐내 정체, 그리고 메칠프레드니 솔론 나트륨 호박산염(methylprednisolone sodium succinate : solu-Medrol; 한국업존 주., 이하 스테로이드로 약함)의 효과를 함께 조사 하였다. 위약으로 생리식염수를 투여한 placebo 군과 solu-Medrol을 투여한 steroid 군 사이에 술전 모든 변수들은 유의한 차이가 없었다(단, 단구 수의 경우는 제외).

총 백혈구의 수는 placebo 군의 경우, CPB-5분만에 기준치에 비해 현저한 감소를 보였고 이러한 저하는 호중구 수의 절대적 감소에 기인했음

을 확인함으로써 과거 여러 연구저자들의 보고와 일치하였다^{13,20,23,34,59)}. 이러한 호중구 감소현상은 여러가지 복잡한 기전들이 연루되어 발생하는데 그들 중 하나가 보체활성 산물의 영향이다. 체외순환은 고전경로 및 부경로 활성화를 통해 강력한 화학 주성물질이며 호중구 활성화제인 아나필라톡신 C3a와 C5a를 생성시킨다. C5a는 순환 호중구의 수용기와 함께 직접 상호작용하는 독특한 특성을 지니고 있다. 다형핵 호중구에 대한 C5a의 결합은 위족(pseudopod)을 형성시키고 호중구 막에 물결성 주름이 잡히게 해서 막의 연장(membrane spreading)을 일으켜 변연추항(margination)을 유도하며 자가응집능 및 내피에 대한 부착성의 증가를 가져와 백혈구 감소증과 폐내 정체의 원인이 될 뿐만 아니라^{13,14,40)}. 호중구 표면의 CR 3(complement receptor 3)과 같은 점착성 수용기의 표현을 즉시 상승시켜 체외순환시 펌프-산화기 시스템의 합성 이물질 표면에 대한 호중구의 부착을 증가시킬 것이다²¹⁾. 또한, 체외순환시 보체계의 활성화 조각산물인 C3b는 이러한 합성표면들 상에서 에스테르 결합을 통해 표면수산기 그룹(surface hydroxyl groups)과 화학적으로 결합하고³⁵⁾ 호중구 상의 표현된 CR 3는 합성표면들 상에서 이미 불활성화된 C3b(이하 C3bi로 약함)를 인지하여 외부 이물질 표면에 대한 호중구의 부착을 증대함으로써⁵⁹⁾ 혈액투석 및 체외순환 실시 환자들에 있어 관찰되는 초기 백혈구 감소증의 원인이 된다^{4,13,23)}. 즉, 보체 조각산물인 C3bi는 호중구 CR 3에 대한 결합자(ligand) 역할을 한다⁴⁰⁾. 이러한 요인들 외에 체외순환 시작초기 우심방 정맥혈액의 산화기로서의 유출로 인해

폐혈류가 상대적으로 낮아질때 백혈구가 폐내 축적되어 숫적 감소의 원인이 된다고 한다. Quiroga 등⁴³⁾은 체외순환 시작과 함께 폐혈류가 초기치의 10%로 감소되었을때 동-정맥혈액 간의 총 백혈구 수의 차이를 보였고 이러한 저하는 폐혈류 변화시 호중구와 임파구의 폐내정체에 기인한 것이라 하였다. 일부 연구저자는 체외순환 초기에 발생한 총 백혈구 수의 감소가 혈액희석으로 인한 상대적 감소이지 절대수 자체의 감소는 아니며 만일 혈액희석에 대해 보정할 경우 그 수는 기준치에 비해 변화되지 않을 것이라고 했다³⁹⁾. 그러나 본 연구의 결과는 타 연구들과 마찬가지로 일정한 공식을 이용하여 혈액희석의 영향을 보정한 수치이므로 절대적 감소에 의한 총 백혈구 수의 저하라고 말할 수 있겠다. 결국, 체외순환시 활성화된 보체산물들에 의한 호중구의 펄프-산화기 회로내의 부착 및 응집과 감소된 폐혈류로 인한 폐내축적이 총 백혈구 수의 초기 감소의 원인일 것이다. Steroid 군 역시 CPB-5분의 호중구 수는 placebo 군과 마찬가지로 기준치에 비해 유의한 감소를 일으켜 총 백혈구 수의 저하를 주도 하였는데 이는 일부 연구보고와는 약간의 상이함을 보였다. Hammerschmidt 등²³⁾은 체외순환 동안 steroid 투여군이 비 투여군에 비해 호중구 수의 초기 감소가 보다 덜 했으며 Tennenberg 등⁵⁴⁾ 역시 이 의견에 동의하고 있다. 그러나 본 연구의 경우 CPB-5분의 호중구 수는 placebo 군은 기준치의 약 60%, 스테로이드 군은 기준치의 약 66%로써 두 군 사이에 통계적 유의성이 없었다. 본 연구와 타 연구들과의 이러한 차이의 원인을 규명하기는 사실 어려웠다. 단지 차이점은 Hammerschmidt 그룹의 경우 기포형 산화기와 막형 산화기를 혼용해 썼고 동맥혈 여과필터는 사용하지 않았고 Tennenberg 그룹의 경우엔 기포형 산화기와 동맥혈 여과필터를 사용하는데 비해, 본 연구에서는 모든 환자들에 대해 동일 회사의 막형 산화기 및 동맥혈 여과필터를 사용하였다는 점이다. 그외 사용한 스테로이드의 종류(methyl-prednisolone)와 투여량(30mg/kg), 그리고 투여시기 등은 비슷했던 것으로 생각된다. Fosse 등¹⁶⁾은 본 연구의 초기 소견과 일치하는 결과를 보였으며, 그들 역시 steroid 군에 있어 호중구의 초기적 저하를 예방하는데 실패했다고 한다. 그들은 가능한 이유로 동맥혈 여과필터와 체외순환 튜브내의 백혈구 응집물의 부착과 호중

구에 대한 methylprednisolone의 효과개시에 보다 시간을 요한다는 점들을 제시하고 있다.

CPB-5분때에 급격한 감소를 나타내었던 호중구 수는 그 이후부터 두 군 모두 점진적 회복을 보였는데 CPB-60분엔 기준치에 근접하였고 CPB-90분에는 오히려, 두 군 다 각각의 기준치에 비해 매우 유의한 상승을 나타내었으며(placebo: 178%, steroid: 132%) POD-1때엔 전체 채혈시 기준 가장 높은 증가를 보였다(placebo: 219%, steroid: 257%). POD-1이후부터는 양 군 모두 호중구 수가 점진적으로 감소되어 POD-7때엔 좀더 감소되었으나 여전히 각각의 기준치 보다는 유의하게 높은 상태를 보였다(placebo: 133%, steroid: 153%). 양 군 모두에 있어 이와같은 호중구 수의 절대적 상승은 총 백혈구 수 증가의 주된 요인이 됨으로써 Nguyen 등³⁹⁾의 연구결과와 일치하였다. 이들은 술후 백혈구 수는 유의하게 증가하였고 이러한 증가는 주로 호중구 절대수의 상승에 기인했으며 술후 7일까지 지속되었다고 했다. 그러나 이러한 호중구의 변화양상을 양 군 사이에 좀더 면밀히 비교해 보면 분명한 차이를 알 수 있다(Fig.2). 기준치에서부터 CPB-90분까지의 호중구 수는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으나 CPB-120분때 부터 POD-7까지는 여러 시기에 걸쳐 steroid 군이 placebo 군에 비해 호중구 수가 보다 더 높은 증가경향을 보여 Hammerschmidt 등²³⁾, Tennenberg 등⁵⁴⁾, Fosse 등¹⁶⁾, 그리고 Jansen 등²⁹⁾의 의견과 상당부분 일치 하였다. 이들 연구그룹들 역시 steroid 투여군이 비 투여군에 비해 호중구의 숫적 보존효과가 훨씬 더 높았다고 설명하고 있다. 체외순환의 진행에 따른 호중구 증가현상에는 몇몇 설명 가능한 기전들이 있다. 심도가 얇은 마취나 체외순환의 개시는 카테콜아민(catecholamine)의 분비를 증가시켜서 백혈구의 변연추항성 저장고(marginating pool)로부터 다형핵 호중구의 스트레스-기인성 방출을 가져오며 C3 활성화로 생성된 C3e가 골수를 자극하여 다형핵 호중구의 방출을 가속화시킨다고 한다⁸⁾. 체외순환동안의 재가온 역시 백혈구 증가를 유도하는데 재가온 시기 동안 골수에 대한 혈류의 증가를 가져와서 백혈구와 그 전구세포들을 순환 혈액내로 방출시키거나 다른 장기들에 정체되어 있던 백혈구들을 다시 방출시키는 요인이 될 수 있다⁴³⁾.

Quiroga 등⁴³⁾은 체외순환동안 말초혈액의 백혈

구 수는 골수로부터 다형핵 호중구와 그 전구세포의 방출로 인해 2배로 증가하며 저체온에 의해 다형핵 백혈구의 상승이 억제된다고 보고하였다. 다형핵 호중구는 골수에서 형성되며 골수는 이 세포에 대한 매우 큰 저장고로써 다형핵 호중구가 약 5.6×10^9 cells/kg 정도 존재하는 것으로 추정된다. 골수 저장 백혈구 중 약 40%는 성숙된 분엽 호중구(segmented neutrophil)이며 나머지는 후골수구(metamyelocyte)와 띠형 호중구(band form neutrophil)이다. 이러한 세포들은 골수를 떠난 후 혈액중에 순환하거나 소위 변연추향 저장고와 합류하는데 이 변연추향 저장고는 스트레스 상태에 처하게 되면 순환혈액으로 백혈구를 방출시킨다. 다형핵 호중구의 변연추향 저장고의 주된 근원지는 폐인데, 전체 순환 저장고에 내포되어 있는 것 처럼 폐모세혈관계내에는 대략 3배나 많은 백혈구들이 가장자리에 붙어있다⁵¹. 백혈구의 이러한 변연추향 저장고는 운동 및 에피네프린 투여 동안 관찰되는 백혈구 증가의 원인이 될 수 있다⁵².

체외순환 동안 대부분의 시기는 폐순환이 이루어지지 않는 상태이므로 적어도 폐의 재관류 전까지 발생한 호중구 증가현상은 폐를 제외한 다른 변연추향 저장고나 골수로부터 새로운 백혈구들이 유리되어 나오는 것이 틀림없다. 그러나 체외순환 종료 및 그 이후 시기 동안의 백혈구 증가현상은 골수로부터 미성숙 백혈구(주로 띠형 백혈구)의 방출과 큰 변연추향 저장고인 폐로부터 탈 변연되어 나온 호중구(demarginated neutrophil)로 인해 야기되는 것으로 생각된다.

체외순환의 유해한 효과들은 심장수술후 폐의 기능적 부전이나 조직학적 손상을 유발시킬 수도 있으며 이 상황이 때론 ARDS로 진행될 수도 있다. 체외순환으로 인한 ARDS 발생률은 일반적으로 약 1.7%로 보고되고 있으나¹⁷, Auler 등⁹은 관상동맥 우회수술 시행후 사망한 환자 가운데 12%에서 ARDS의 조직학적 기준치를 보이고 있다고 하여, 보다 높은 발생률을 시사하고 있다.

이 증후군은 비심인성 폐부종 및 결과적 폐기능 장애로 특징지어지며 그 발생병인에는 호중구의 폐내정체가 부분적으로 관여하고 있다. 본 연구에서 대동맥 교차차단의 제거후 백혈구의 폐내 정체에 대한 결과는 Steroid 군의 경우 폐내정체가 없었는데 비해 Placebo 군의 경우엔 세 종류의 백혈구 모두 우심방과 좌심방 사이에 유의

한 차를 보여 폐내 정체가되었음을 보였다.

비록 세 종류의 백혈구(호중구, 임파구, 단구) 모두 우심방과 좌심방 사이에 유의한 차이를 보이긴 했으나 호중구의 폐내정체가 가장 심하여 과거의 다른 연구결과를 입증할 수 있었다^{11,13,14,28,43,51,59}. 그러나 일부 연구는 체외순환동안 백혈구의 폐내 정체가 일어나지 않았다고 하는데^{9,54}, 그 원인은 채혈시기에 있어서의 차이 때문인 것으로 사료 된다. 본 연구의 경우, 대동맥 교차차단의 제거후 심장이 제거능을 회복하여 박동하기 시작할 때 부분 체외순환을 통해 폐를 재관류시켰고 폐순환재개 약 1분 경과시 좌 우심방으로부터 동시에 채혈을 실시한데 비해 다른 연구들은 폐의 재순환 지속시간이 상당히 경과한 뒤나 아니면 체외순환의 종료후 채혈한 것으로 보여, 아마 적정 채혈시기를 놓친 것으로 보인다. 이러한 연구와 관련하여 적정 채혈시기의 선택이 중요한 관건으로 생각 된다. 원래 백혈구의 폐내 정체현상은 정상 폐의 백혈구 수의 조절기능 중 하나이다. 어떤 상황에서 순환 혈액중의 백혈구들이 폐내 혈관계에 변연추향(margination)되기도 하고 탈 변연되어 순환 혈액속으로 다시 방출되기도 함으로써 폐는 하나의 백혈구 저장고 역할을 하여 순환 저장고와 변연추향 저장고 사이에 생리적 평형을 유지한다^{1,36,55}. 그러나 체외순환을 이용한 심장수술 동안에는 그 사정이 달라진다. 체외순환 동안 폐는 순환으로부터 제외되며 폐의 지지조직은 기관지 순환으로 관류되거나 폐혈관계와 폐포는 관류되지 않은채 남아있어 허혈성 손상을 입기 쉬울뿐만 아니라 이미 폐조직에 정체되어 있던 혈액성분들의 활성화로 인해 가장 손상받기 쉬운 장기로 남게된다⁴⁷. 체외순환 동안 생성된 보체활성물, 종양괴사인자(tumor necrosis factor, 이하 TNF로 약함), PAF, LTB4, kallikrein 등의 물질들은 호중구를 활성화시켜 표면 부착분자의 표현의 증가를 가져와서 혈관내피에 대한 부착성을 증가시키고 폐의 재관류시 폐혈관내 정체를 유도한다⁵⁹. 그 결과 폐모세혈관은 백혈구로 폐쇄되고 집착된 백혈구로부터 과립성 단백질 분해물질, 독성산소기, 그리고 아라키돈산 대사산물들이 생성 유리되며 내피세포내 부종과 함께 종창이 형성되고 미토콘드리아와 내형질세망은 초구조적 변화를 일으키고 간질부종을 초래한다^{33,47}. 즉, 혈관내피에 대한 호중구의 부착은 조직손상에 있어 아주 중대

한 초기단계로서 활성화된 호중구의 손상적 물질들이 가까이 인접한 혈관내피에 방출되는 미세환경을 만들어 낸다⁴⁶⁾. 호중구와 내피간의 부착작용은 "인테그린(Integrin)"이라 불리는 특이 호중구-내피 부착분자(specific neutrophil-endothelial adhesion molecules)가 매개하는데 이들은 주로 호중구 상에 존재하며 3개의 서로 다른 α -subunit(CD11a, CD11b, CD11c)와 공통의 β -subunit(CD18)로 구성되어 있으며 주로 분자 복합체 형태로 작용한다(CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18)²⁰⁾. 이들 부착 단백질 중 호중구 상에 가장 많이 분포되어 있는 인테그린은 CD11b/CD18(Mac-1, CR 3 혹은 Mo-1)으로도 지칭됨이며 이것의 결합자(ligand)로는 C3bi, 섬유소원, 세포간 부착분자-1(Intercellular adhesion molecule-1, 이하 ICAM-1로 약함) 등이 있다^{46,49)}. CD11b/CD18은 원래 호중구의 세포질내 소포 안에 존재하나 활성화되면 수분 이내에 호중구 표면에 출현한다. 이 수용기는 체외순환 동안 보체를 포함한 이미 언급된 여러 염증 매개체들에 의해 상향조절(up-regulation)되어 질적 변화뿐만 아니라 그것의 표면표현의 증가를 일으켜 내피에 부착한다. 내피에 대한 호중구의 결합은 액틴 세포골격(actin cytoskeletal)의 특성과 세포내 활성을 변화시켜 백혈구의 형태변화와 혈관의 유출(diapedesis), 산화성 호흡 폭발(oxidative respiratory burst), 호중구 탈과립을 초래한다^{25,40)}.

지금까지 관찰된 본 연구의 결과를 요약해 보면 steroid 군이 placebo 군에 비해 더 높은 호중구의 보존효과와 폐내 백혈구 정체의 예방을 가져다 준 것으로 보이며 이것은 부신피질 호르몬제의 여러 작용기전에 의해 달성되는 것으로 사료된다. 부신피질 호르몬제는 항염증 효과와 면역억제 효과를 가지고 있으며 Interleukin-1(이하 IL-1로 약함)과 Interleukin-2(이하 IL-2)의 합성을 억제시켜서 항 발열효과를 발휘한다. 또한 부신피질 호르몬제는 phospholipase A₂의 억제에 의해, 그리고 IL-1 및 TNF의 mRNA 전사(transcription)의 차단과 이러한 사이토카인(cytokine)의 번역(translation)을 차단시킴으로써 prostaglandins와 leukotrienes의 합성을 억제한다. 이외에도 비만세포와 호염기구로부터의 히스타민(histamine)의 방출 역시 억제시켜 준다고 한다.

체외순환 동안의 스테로이드 사용은 쇼크상태에 있어 이 약의 잠재적 유용성때문에 초기에 주

목을 받았으며 폐혈류 동태에 대한 유익한 효과 때문에 흉부외상 환자들에 대한 투여가 제의되었다^{52,59)}. 시험관 및 생체 연구에서 고농도의 부신피질 호르몬제는 보체-기인성 과립백혈구응집을 억제시켜 주었다고 한다^{24,39)}. Cavarocchi 등¹¹⁾은 체외순환 실시 20분전에 정맥을 통해 투여한 고용량의 methylprednisolone이 체외순환동안 보체활성화와 백혈구의 폐내 정체를 예방해주었다고 하며 일부 연구¹⁹⁾는 섬유소 용해계의 활성을 억제시켜 준다고 보고했다. 그러나 Fosse 등¹⁶⁾은 스테로이드가 보체활성화는 예방해주지 못했으나 술후 말초혈액의 호중구수는 비 투여군에 비해 훨씬 높았으며 호중구의 기도내 유입 역시 감소시켜 주었다고 한다.

또 다른 연구결과는 dexamethasone이 체외순환 동안 보체활성화와 elastase 방출은 억제시키지 않았으나 TNF, LTB₄, tissue plasminogen activator의 활성은 효과적으로 억제시켜줌으로써 비 투여군에 비해 술후 저체온, 저혈압, 그리고 심근수축제의 투여가 보다 덜해서 중환자실 치료기간이 짧았다고 보고하고 있다²⁶⁾. 양을 이용한 동물실험에서 methylprednisolone은 실험적 내독소 투여로 일어난 폐혈관 투과성의 증가를 예방해주었고 고양이의 상 장간막 동맥혈류의 폐쇄/재관류 실험에서 내독소 농도의 상승을 막아 주었다고 한다^{7,18)}. 그러나 일부 연구는 methylprednisolone의 투여가 심장수술 동안 보체활성화는 유의하게 감소시켜 주었으나 혈중 내독소의 농도는 오히려 더 상승시켰다고 했으며³⁾ 이는 아마 이 약이 단구와 대식세포의 Fc-receptor 기능에 영향을 미침으로써 내독소 제거율을 억제시킨 결과라고 추측하고 있다²⁷⁾.

체외순환동안 methylprednisolone의 백혈구에 대한 효과는 그 기전이 완전히 규명된 상태는 아니나 실험적 연구를 통해 규명된 결과들이 이론적 바탕이 되고 있다. 시험관 연구에서 methylprednisolone은 합성 화학주성 물질인 f-methionine-leucine-phenylalanine(이하 FMLP로 약함)이 과립백혈구 표면의 특이 수용기에 결합하는 것을 억제시켜 주었는데 그 기전은 용량-의존성 방식에서 수용기의 수는 변화시키지 않고 FMLP-Receptor 상호작용의 관계속도를 지연시킴으로써 가능하며 동시에 수용기 하향조절(receptor down-regulation)과 과립백혈구의 둔감성(desensitization)을 일으킨다⁴⁸⁾. 또 다른 시험관 연구들은 부신피

질 호르몬이 보체단계(complement cascade)의 첫 번째 네개 성분의 기능적, 면역 화학적 역할을 저하시켜서 보체-매개성 적혈구 붕괴와 비만세포의 히스타민 방출을 억제시켜 주며³⁹⁾ 라이소좀 막을 안정화시켜 투과성의 변화를 막아준다고 한다⁴⁰⁾. 부신피질 호르몬제의 이와같은 예방적 효과들을 얻기위해선 항염증 치료를 위해 사용하는 통상적인 양보다 더 많은 고용량(30mg/kg)을 보체활성전, 즉 체외순환 실시전에 반드시 투여해야 하며 만일 체외순환시간이 120분을 초과할 경우 그 예방효과가 감소된다고 한다^{11,39)}. 결국 부신피질 호르몬제는 보체를 포함한 일부 염증 매개체들의 활성화 및 생성을 차단하고 호중구 상의 특이 수용체의 down-regulation을 유도함으로써 체외순환동안 생성된 일부 화학주성 인자들에 대한 호중구 활성반응을 억제시켜 응집과 폐내정체를 감소시켜 줄 것이다. 체외순환 동안 특히, 호중구가 다양한 반응에 연루되는 이유는 아마 전체 백혈구계 중 차지하는 비율이 가장 높고 호중구 표면에 다양한 특이 수용기들(receptors)이 존재하는 까닭일 것이다.

본 연구의 경우에도 이와같은 여러 예방적 기전들 중 일부가 관여하여 steroid 군이 placebo 군에 비해 보다 더 향상된 호중구 수의 보존효과를 가져왔으며 백혈구의 폐내정체 역시 예방해 준 것으로 사료된다. 한편 본 연구에 있어 임파구의 숫적 변화양상을 살펴보면, placebo 군의 경우 체외순환 시기 동안 내내 유의한 변화없이 비교적 안정된 상태를 유지하여 기존의 연구보고를 관찰할 수 있었다^{38,43)}.

체외순환 종료직후의 임파구 수는 기준치에 비해 유의한 증가를 보였는데(기준치의 약 116%) 이러한 증가기전은 규명하기 어려웠다. 그 이유는 본 연구에서는 총 임파구 수의 변화만을 조사하였으므로 Subsets의 어떤 변화를 전혀 알 수가 없었기 때문이다. 과거의 연구들은 체외순환 동안 총 임파구 수의 변동은 없으나 그 subset인 suppressor/cytotoxic T cell(이하 CD8+ cell로 약함)과 natural killer cell(이하 NK cell로 약함)의 수는 현저한 증가를 보이고 Helper/Inducer T cell(이하 CD4+ cell로 약함)의 수는 저하됨으로써 체외순환 종료직후 CD8/CD4 비율이 유의하게 증가되었다고 한다. 체외순환 종료직후 유의한 증가를 보였던 placebo 군의 임파구 수는 ICU때엔 기준치까지 떨어졌고 그 이후 급격한 감소를

보여 POD-1때에는 최저치를 나타내었고(기준치의 약 46%) POD-2때부터 회복세를 보이긴 했으나 POD-3의 결과는 기준치보다 여전히 유의하게 낮은 상태 였다(기준치의 약 84%).

POD-7의 임파구 수는 완전히 회복되어서 오히려 기준치 보다 유의하게 높았다(기준치의 약 122%). 심장수술후 흔히 관찰되는 임파구 수의 심한 저하는 주로 helper/inducer T 임파구 수의 강력한 감소에 의해 술후 24시간 내에 발생하여 술후 3-4일간 지속된다고 하며 B 임파구 보다 T 임파구가 체외순환에 의해 더욱 심한 영향을 받는다고 한다³⁸⁾. 남아있는 순환 임파구는 기능적으로 손상되어 시험관에서 미토젠(mitogen)과 동종항원(alloantigen)의 자극에 대해 불안정한 반응을 보이고⁵⁸⁾, 게다가 B-임파구에 의한 면역글로불린의 합성과 분비 역시 체외순환으로 인해 일시적 손상이 일어나는 것으로 보고 되었다²²⁾.

이러한 소견들은 임파구가 일시적으로 특이 세포-매개성 면역반응(specific cell-mediated immune response)을 개시하는 능력뿐만 아니라 도전 항원에 대한 반응을 소실함을 의미한다.

술후 임파구 수의 저하에 대한 설명 가능한 기전으로는 체외순환으로 인한 물리적, 기계적 손상외에도 혈중 코티졸(cortisol)농도의 상승을 지목하고 있다³⁸⁾. 심장수술 동안 증가된 내인성 cortisol은 임파구 감소증을 유도하여 술후 임파구의 세포독성 기능에 간접적 영향을 미치며 혈중 cortisol 농도의 증가는 임파구 성장기와 골수에 대해 순환 임파구의 재분배를 증대하는 것으로 보고 되었다^{38,59)}. Steroid 군의 임파구 수 역시 체외순환 실시동안에는 placebo 군과 마찬가지로 비교적 유의한 변화없이 유지되었다. 그러나 체외순환 종료직후의 임파구 수는 placebo 군의 경우와는 달리 거의 기준치와 동일한 정도의 수치를 보였고 이후 급격히 감소되어서 ICU때는 기준치 보다 유의하게 떨어졌고(기준치의 약 74%) POD-1에는 결국 최저치를 나타내었다(기준치의 약 51%). POD-1 이후부터의 변화는 placebo 군의 경우와 동일한 양상을 보였으며 POD-7때엔 완전히 회복 되었다(기준치의 약 116%). 이러한 임파구 수의 변화를 두 군 사이에 비교해본 결과, CPB-90분, CPB-off, 그리고 ICU 시기때에 placebo 군이 steroid 군 보다 유의하게 더 높았다. 이와같은 차이는 전술한 바처럼 아마 체외순환전 투여한 고용량의 스테로이드가 임파구의 숫적

변화에 일시적 영향을 미친 것으로 사료되나 좀 더 연구가 필요할 것 같다. 술후 24시간 경과시부터는 두 군 사이에 숫적으로 그 어떤 유의한 차이도 없었으며 이는 methylprednisolone의 약리효과와 지속시간이 짧은 까닭에 입파구 수의 변화에 더 이상의 영향을 주지 않았음을 의미 한다.

체외순환에 따른 단구 수의 변화를 살펴보면 placebo 군의 경우 CPB-5분 때에 유의하게 저하되었고 그 후로는 조금씩 회복하여서 CPB-90분 이후부터 POD-7까지 거의 전 시기에 걸쳐 기준치에 비해 유의하게 증가된 상태가 지속되었다. Steroid 군의 경우엔 체외순환 시작과 함께 유의하지 않은 약간의 감소경향을 보이다가 CPB-60분에 이르러 기준치 보다 유의한 저하를 보였고 이때의 수치는 전 채혈시기 중 가장 낮은 상태였다. 그 이후엔 placebo 군의 경우와 마찬가지로 점차 회복하기 시작하였고 ICU 시기부터 POD-7까지는 기준치 보다 계속 높은 상태를 유지하였다. Quiroga 등⁴³⁾은 체외순환 시기동안 내내 단구수는 변화되지 않았다고 하여 본 연구의 결과와는 약간의 차이를 보였다. 그러나 Haeffner-Cavaillon 등²⁹⁾은 체외순환 동안 단구의 비율은 떨어졌다가 체외순환 종료후 증가하여 술후 48시간때 최고치에 달했다가 72시간 경과시 회복되었다고 한다. 본 연구의 양 군 모두에 있어 체외순환 종료 이후 POD-7까지의 단구 수의 증가는 분명히 체외순환에 의한 단구의 활성화를 의미할 것이다. 이러한 단구의 상승에는 IL-1이 주로 관여하는데 이 사이토카인은 granulocyte-monocyte colony-stimulating factor의 생성을 자극한다. 원래 IL-1은 활성화된 단구와 단핵 식세포에 의해 생성되는 펩티드(peptide)성 물질이다.^{10,22)}

체외순환은 이러한 두 세포들을 자극하여 IL-1을 방출시키며 IL-1은 역으로 단구 수의 증가를 가져 올 것이다. IL-1은 발열, 저혈압, 간 급성기 단백질 합성(hepatic acute phase protein), 성장인자의 방출, 호중구 증가, 단구에 의한 IL-6 합성, 면역반응 조절 사이토카인의 방출, 내피세포 기능과 투과성의 변화, 혈관 저항성의 감소등을 포함한 숙주 염증반응의 다양한 양상을 직접 매개 한다⁴⁴⁾. 활성화된 단구는 IL-1 뿐만아니라 TNF 역시 생성하며 이 물질은 패혈성 쇼크와 급성 호흡부전 증후군의 병인에 직접 관여 한다⁵⁰⁾. TNF는 전신염증의 매개체로서 체외순환후 술후 과정에서 흔히 관찰되는 발열, 빈맥, 저혈압을 유도하

며 내피장벽 기능의 변화를 유발하여 모세혈관 누출 역시 증가시킨다⁶⁵⁾. 활성화된 입파구 및 단핵식세포, 그리고 쿠퍼세포(kupffer cell) 역시 TNF를 생성시킨다¹⁰⁾. 양 군 모두에 있어 술후 시기동안 관찰된 단구 수의 유의한 상승은 이와같은 염증매개성 사이토카인의 생성과 연관될 수도 있음을 우려케 했다. 두 연구군 사이에 있어 단구 수의 비교는 기준치 자체부터 placebo 군이 steroid 군에 비해 유의하게 높음으로해서 사실 그 의미를 부여하기가 어려웠다.

술후 폐기능 평가의 지표로 설정한 수술 전후의 동맥혈 산소분압과 흉부 X-선의 비교결과는 placebo 군의 경우 post-paO₂치가 pre-paO₂ 보다 유의하게 감소되었고 술후 폐부종 징후를 보인 환자는 16명으로 스테로이드 군보다 훨씬 많이 발생함으로써 체외순환의 유해한 효과들과 백혈구의 폐내정체로 인한 폐기능 부전 및 손상을 의심케 하였다. Steroid 군의 경우, 동맥혈 산소분압은 수술전과 후 사이에 전혀 차이를 보이지 않았을 뿐만 아니라 술후 폐부종 발생 환자 역시 2명 밖에 되지 않아서, 투여한 부신피질 호르몬의 예방적 효과를 분명히 확인 할 수 있었다. 술후 발열 유무를 관찰한 결과는 placebo 군의 경우 23명의 환자가 발열을 보인 반면 steroid 군의 경우 14명으로 두 군 사이에 유의한 차이를 보였다. 이러한 결과는 투여한 부신피질 호르몬이 발열인자들의 활성화를 어느정도 억제시켜서 술후 발열을 경감시켜 주었음을 시사하는 것이다. 심장수술후 발열은 흔한 현상으로써 그 원인물질로는 IL-1, IL-6, TNF, 내독소(endotoxin), 세균감염 등이 거론된다^{10,22)}. IL-1, IL-6, 그리고 TNF는 이미 언급한 바 처럼 내인성 발열물질로서 체외순환시 활성화된 단구, 입파구, 대식세포 등에 의해 생성될 수 있다.

Haeffner-Cavaillon 등²⁹⁾은 체외순환 종료후 24시간 경과시 체온의 최고상승과 병행하여 IL-1의 최대 생성을 관찰할 수 있었다고 한다. IL-1은 시상하부의 온도조절 중추에 대해 강력한 효과를 지니고 있다. 체외순환 동안 그 혈중농도가 증가되는 내독소는 지질 다당류(lipopolysaccharides)로써 그람음성 세균의 세포벽에서 유리되며 주변 환경내에 널리 분포되어 있다³⁹⁾. 내독소는 발열특성 뿐만아니라 응고계 활성화, 고전 및 부경로 둘 다에 의한 보체계 활성화, 호중구의 산화성 방출반응(oxidative burst response), 단구 및 단핵 식세포의 자

극, 그리고 혈관 내피세포의 증가된 점착성 등과 같은 다양한 생물학적 효과들을 가지고 있다^{15,27}.

심장수술은 여러가지 기전들에 의해 혈중 내독소 농도를 상승시키는데 체외순환 동안 내장계의 저관류는 창자벽에 손상을 줘서 문맥순환 내로의 내독소 누출을 일으킨다고 한다⁴⁹. 뿐만 아니라 수술동안 체외순환 회로, 펌프흡입기, 그리고 폐동맥내의 혈액, 충전액, 심정지액, 수혈혈액, 심장국소냉각용 얼음 등에서 조차 상당량의 내독소가 함유되어 있다고 한다². 그러나 이와같은 체외순환 동안의 주위 환경적 내독소는 병원성 그람음성 세균에서 유리된 그것 보다 덜 병인적인 것으로 알려져 있고 그 특성이 안정적이며 제거하기가 매우 어렵다⁴².

본 연구에서 양 군의 발열환자들에 대해 실시한 혈액배양 결과가 모두 음성이 나오므로써 세균감염에 의한 체온상승이 아니라 설명된 여러 발열인자들에 기인한 발열이었음이 명백하다. 동물실험 및 임상연구는 부신피질 호르몬제가 이러한 여러 발열물질들의 생물학적 활성을 억제시키거나 완화시켜 준다는 사실을 설명하고 있다^{7,18,20}. 또한 부신피질 호르몬제는 내독소에 의해 자극된 백혈구로부터 elastase의 방출 역시 억제시켜준다고 한다²⁰. 본 연구에 있어 steroid 군이 placebo 군에 비해 발열환자가 보다 유의하게 적었던 이유도 이러한 기전들에 의해 설명 가능하리라고 본다. 수술 시기에 있어 placebo 군의 경우 ARDS성 징후를 보인 환자가 2명 있었으나 나중엔 회복되었고 steroid 군은 한명도 없었다. 그러나 두 군 간의 이 정도의 차이는 통계적 의미를 부여하기가 어려웠다. 전체 연구대상 환자들 중 수술 후 사망한 환자는 한명도 없었고 기계호흡 유지시간과 중환자실에 머문시간은 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

이상의 연구조사를 통해 체외순환에 따른 백혈구의 활성화와 폐내정체, 그리고 그에 따른 폐손상 징후와 잠재적 유해성을 관찰할 수 있었으며 총 백혈구 수의 변화는 호중구 수의 절대적 변화에 기인한다는 사실 또한 규명할 수 있었다. 또한 과거 여러 연구들에서 설명된 부신피질 호르몬제의 예방적 효과도 입증할 수 있었다. 비록 부신피질 호르몬제가 체외순환의 모든 손상적 요인들을 완벽하게 차단시켜 준다고는 생각치 않으나 그 잠재적 유익성의 일부를 확인할 수 있었으며 체외순환전 1회 투여한 스테로이드가 술

후 면역기능이나 감염에 어떤 불리한 영향을 미치지 않는 것으로 판단된다. 심장수술시 부신피질 호르몬제의 일상적 적용은 초기엔 수술 환자의 면역기능 저하에 대한 우려때문에, 그리고 보다 나중엔 호중구 표면의 특이 수용체에 직접 작용하는 단가 항체나 약제의 개발 및 호중구 제거필터와 약물의 사용으로 인해 상용화 되지 못했던 것으로 보인다. 그러나 이와같은 새로운 예방수단들은 대부분 동물실험이나 시험관 연구를 통한 한정된 결과이고 아직 조사단계에 있을뿐만 아니라 국내의 현실을 고려해 볼때 그 이용에 어려움이 있다. 따라서 스테로이드의 시험관적 연구들의 고전적 개념 및 임상효과에 대한 재검토와 새로운 인식을 통한 임상적 사용으로의 접목은 가치있는 일이라 사료되며 이를 위한 선결과제는 아직도 의구심으로 남아 있는 스테로이드의 수술 세포 면역기능에 대한 부분적 영향의 검증일 것이다.

참 고 문 헌

1. Ambrus CM, Ambrus JL, Johnson GC, et al (1954): Role of lungs in regulation of the white blood cell level. *Am J Physiol*, **178**: 33-44.
2. Andersen LW, Baek L, Degn H, et al(1987): Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **93**: 115-119.
3. Anderson LW, Baek L, Thomsen BS, et al (1989): Effect of methylprednisolone on endotoxemia and complement activation during cardiac surgery. *J Cardiothorac Anesth*, **3**: 544-549.
4. Arnaout MA, Hakim RM, Todd RF III, et al (1985): Increased expression of an adhesion-promoting surface glycoprotein in the granulocytopenia of hemodialysis. *N Engl J Med*, **312**: 457-462.
5. Auler JO, Calhenos DF, Brental MM, et al (1986): Adult respiratory distress syndrome : evidence of early fibrogenesis and absence of glucocorticoid receptors. *Eur J Respir Dis*, **69**: 261-269.
6. Beutler B and Cerami A(1987): Cachectin ;

- more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med*, **316**: 379-385.
7. Brigham KL, Bowers RE and Mckeen CR (1981): Methylprednisolone prevention of increased lung vascular permeability following endotoxemia in sheep. *J Clin Invest*, **67**: 1103-1110.
 8. Burrows FA, Steele RW, Marmer DJ, et al (1987): Influence of operations with cardiopulmonary bypass on polymorphonuclear leukocyte function in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **93**: 253-260.
 9. Butler J, Chong GL, Baigrie RJ, et al(1992): Cytokine responses to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. *Ann Thorac Surg*, **53**: 833-838.
 10. Butler J, Rocker GM and Westaby S(1993): Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, **55**: 552-559.
 11. Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, et al(1986): Complement activation during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **91**: 252-258.
 12. Chenoweth DE(1984): Complement activation during hemodialysis : Clinical observations, proposed mechanisms, and theoretical implications. *Artif Organs*, **8**: 281-287.
 13. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al (1981): Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med*, **304**: 497-503.
 14. Craddock PR, Hammerschmidt DE, White JG, et al(1977): Complement(C5a)-induced granulocyte aggregation in vitro: A possible mechanism of complement-mediated leukostasis and leukopenia. *J Clin Invest*, **60**: 260-264.
 15. Doherty DE, Zagarella L, Henson PM, et al (1989): Lipopolysaccharide stimulates monocyte adherence by effects on both the monocyte and the endothelial cell. *J Immunol*, **143**: 3673-3679.
 16. Fosse E, Mollens TE, Osterud A, et al(1987): Effects of methylprednisolone on complement activation and leukocyte counts during cardiopulmonary bypass. *Scand J Cardiovasc Surg*, **21**: 255-261.
 17. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al(1983): Adult respiratory distress syndrome : risk with common predispositions. *Ann Intern Med*, **98**: 593-598.
 18. Gaffin SL, Gathiram P, Wells MT, et al(1986): Effect of corticosteroid prophylaxis on lipopolysaccharide levels associated with intestinal ischemia in cats. *Critic Care Med*, **14**: 889-891.
 19. Gelehrter TB, Barouski-Miller PA, Coleman PL, et al(1983): Hormonal regulation of plasminogen activator in rat hepatoma cells. *Mol Cell Biochem*, **53**: 11-21.
 20. Gillinov AM, Redmond JH, Zehr KJ, et al(1994): Inhibition of neutrophil adhesion during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac surg*, **57**: 126-133.
 21. Gu YJ, Van Deveren W, Boonstra PW, et al (1992): Leukocyte activation with increased expression of CR3 receptors during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, **53**: 839-843.
 22. Haeffner-Cavaillon N, Roussellier N, Ponzio O, et al(1989): Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **98**: 1100-1106.
 23. Hammerschmidt DE, Stroneck DF, Bowers TK, et al(1981): Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **81**: 370-377.
 24. Hammerschmidt DE, White JG, Craddock PR, et al(1979): Corticosteroids inhibit complement-induced granulocyte aggregation. *J Clin Invest*, **63**: 798-803.
 25. Harlam JM(1987): Neutrophil-mediated vascular injury. *Acta Med Scand*, **715(suppl)**: 123-129.
 26. Hart DHL(1984): Polymorphonuclear leukocyte elastase activity is increased by bacterial lipopolysaccharide: A response inhibited by glucocorticosteroids. *Blood*, **63**: 421-426.
 27. Hoyoux C, Foidart J, Rigo P, et al(1984): Effects of methylprednisolone on the Fc-receptor function of human reticuloendothelial system in

- vivo. *Eur J Clin Invest*, **14**: 60-66.
28. Jansen NJG, Van Oeveren W, Broek Lvd, et al (1991): Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **102**: 515-525.
 29. Kirklin JK(1989): The postperfusion syndrome: inflammation and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. In: Tinker JH, ed. cardiopulmonary bypass : current concepts and controversies, Philadelphia: Saunders,; 131.
 30. Kirklin JK(1991): Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, **51**: 529-531.
 31. Kirklin JK and McGriffin DC(1987): Early complications following cardiac surgery. *Cardiovasc Clin*, **17**: 321-343.
 32. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al (1983): Complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **86**: 845-847.
 33. Knudsen F and Andersen LW(1990): Immunological aspects of cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Anesth*, **4**: 245-258.
 34. Knudsen F, Pedersen JO, Juhl O, et al(1988): Complement and leukocytes during cardiopulmonary bypass : effects on plasma C3d and C5a, leukocytes count, release of granulocyte elase and granulocyte chemotaxis. *J Cardiovasc Anesth*, **2**: 164-170.
 35. Law SK, Lichtenberg NA and Levine RP(1979): Evidence for an ester linkage between the labile binding site of C3b and receptive surfaces. *J Immunol*, **123**: 1388-1394.
 36. Martin BA, Wright JL, Thommasen HV, et al (1982): Effect of pulmonary blood flow on the exchange between the circulating and marginating pool of polymorphonuclear leukocytes in dog lungs. *J Clin Invest*, **69**: 1277-1285.
 37. Morrison DC and Ulevitsch RJ(1978): The effects of bacterial endotoxin on host mediation systems mechanisms. *Am J Pathol*, **93**: 526-617.
 38. Nguyen DM, Mulder DS and Shennib H(1992): Effect of cardiopulmonary bypass on circulation lymphocyte function. *Ann Thora Surg*, **53**: 611-616.
 39. O'Flaherty JT, Craddock PR and Jacob HS (1977): Mechanism of anti-complementary activity of corticosteroids in vivo. Possible relevance in endotoxin shock(39638). *Proc soc Exp Biol Med*, **154**: 206-209.
 40. O'Flaherty JT, Kreutzer DL and Ward PA(1977): Neutrophil aggregation and swelling induced by chemotactic agents. *J Immunol*, **119**: 232-239.
 41. Oppenheim JJ, Mizel SB and Meltzer MS(1979): Biological effects of lymphocyte and macrophage-derived mitrogenic "amplification" factors. In:Cohen S, Oppenheim JJ, eds. Biology of lymphokines. New York. *Academic Press*, :291-302.
 42. Pearson FC, Wedry ME, Bohon J, et al(1982): Relative potency of "environmental" endotoxin as measured by the Limulus amoebocyte lysate test and USP rabbit pyrogen test. New York: Alan R. Liss, :65-77.
 43. Quiroga MM, Miyagishima R, Haendschen LC, et al(1985): The effect of body temperature on leukocyte kinetics during cardiopulmonary bypass. *J thorac Cardiovasc Surg*, **90**: 91-9661.
 44. Replogle RL, Gazzaniga AB and Gross RE (1966): Use of corticosteroids during cardiopulmonary bypass: possible lysosomal stabilization. *Circulation*, **33,34**(suppl 1): 86-91.
 45. Rocke DA, Gaffin SL, Wells MT, et al(1987): Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **93**: 832-837.
 46. Root RK(1989): Leukocyte adhesion proteins : their role in neutrophil function. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, **101**: 207-224.
 47. Royston D, Fleming JS, Desai JB, et al(1986): Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **91**: 759-766.
 48. Skubitz KM and Hammerschmidt DE(1986): Corticosteroids reversibly inhibit chemotactic peptide-receptor binding and granulocyte response, yet allow desensitization and receptor down-regulation.

- Blood*, **68**: 830-836.
49. Smith CW, Marlin SD, Rothlein R, et al(1989): Cooperative interactions of LFA-1 and Mac-1 with intercellular adhesion molecule-1 in facilitating adherence and transendothelial migration of human neutrophils in vitro. *J Clin Invest*, **83**: 2008-2017.
 50. Starnes HF Jr, Warren RS, Jeevanandam M, et al(1988): Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to tissue injury in man. *J Clin Invest*, **82**: 1321-1325.
 51. Staub NC, Schultz EL and Albertine KH(1982): Leukocytes and pulmonary microvascular injury: mechanism of lung microvascular injury. *Am Malik, NC Staub, eds. Ann NY Acad Sci*, **384**: 332-343.
 52. Svennevig JL, Bugge-Asperheim B, Vaage J, et al(1984): Corticosteroids in the treatment of blunt injury of the chest. *Injury*, **16**: 80-84.
 53. Takemoto, Mastuda T, Kishimoto T, et al(1989): Molecular understanding of cellular adhesion on artificial surfaces. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, **35**: 354-356.
 54. Tennenberg SD, Bailey WW, Cotta LA, et al (1986): The effects of methylprednisolone on complement-mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. *Surgery*, **100**: 134-131.
 55. Thommasen HV, Martin BA, Wiggs BR, et al (1984): Effect of pulmonary blood flow on leukocyte uptake and release by dog lung. *J Appl Physiol*, **56**: 966-974.
 56. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al(1987): Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science(Washington)*, **234**: 470.
 57. Webster RO, Hong SR, Johnston RB Jr, et al (1980): Biological effects of the human complement fragments C5a and C5a desArg on neutrophil function. *Immunopharmacology*, **2**: 201-219.
 58. Yu DTY, Clements PJ, Paulus HE, et al(1975): Human lymphocyte subpopulations : effect of corticosteroids. *J Clin Invest*, **53**: 565-571.
 59. Zehr KJ, Poston RS, Lee PC, et al(1995): Platelet activating factor inhibition reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, **59**: 328-335.

=Abstract=

A Clinical Study on Transpulmonary Leukostasis and Prophylactic Effects of Steroid in Cardiac Surgery

Seok-Cheol Choi[†]

Research Room of Extracorporeal Circulation in Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Pusan Paik Hospital, Pusan 614-110, Korea

After cardiac surgery, it has been recognized that various complications were associated with injured humoral and cellular immunity by cardiopulmonary bypass(CPB). Especially, in postoperative pulmonary dysfunction, transpulmonary leukostasis followed complement activation and inflammatory responses are major pathogen. Some studies have showed that pretreated-corticosteroids before CPB protected postoperative pulmonary dysfunction. Corticosteroids may inhibit complement and leukocyte activation. On based previous studies, present investigator determined changes of leukocyte counts and transpulmonary leukostasis during cardiac surgery and postoperative periods. For the evaluation of postoperative pulmonary function and edema, PaO₂ and chest X-ray were compared between pre-CPB and post-CPB. Fever and other parameters were also observed postoperatively. The aim of this study was to define for the prophylactic effects of corticosteroid(Solu-Medrol: 30mg/kg) on all the researched parameters. This study was prospectively designed with randomized-blind fashion for 50 patients undergoing cardiac surgery. According to the purpose of study, all patients were divided into placebo and steroid group. ; Placebo group was 25 patients received normal saline(not corticosteroid), and steroid group was 25 patients received corticosteroid(Solu-Medrol: 30mg/kg) before initiation of CPB. The results of study were summarized as follows.

1. Total peripheral leukocyte counts decreased significantly at 5 minutes of CPB in all patients (P<0.01), and began to increase progressively at later periods of CPB with neutrophilia. The significant rise remained at postoperative 7th day(P<0.05).
2. During partial CPB, transpulmonary leukostasis occurred in placebo group(P<0.001), whereas it was prevented in steroid group.
3. In both groups, peripheral lymphocyte counts were stable during CPB, but began to reduce at time of intensive care unit(ICU) and the lymphocytopenia remained until postoperative 3rd day. The lymphocyte counts recovered on postoperative 7th day.
4. In both groups, peripheral counts of monocyte were relatively stable in the early period of CPB, and increased gradually in the later periods of CPB. This significant monocytosis remained throughout postoperative periods(P<0.05).
5. The mean value of postoperative paO₂ was lower than that of pre-CPB in placebo group(P=0.01) but didn't significant in steroid group(P=0.90). In the incidence of pulmonary edema signs and fever, placebo group was higher than steroid group(P=0.001, P=0.01, respectively). However mechanical respiratory supporting and care periods at intensive care unit were not significant difference between two groups(P>0.05).

With the above results, the investigator concluded that leukocyte activation and pulmonary sequestration were caused by cardiac surgery with CPB and demonstrated that high dose corticosteroid will provide prophylactic effect for pulmonary leukostasis and higher neutrophilia.

These effects may ameliorate postoperative pulmonary dysfunction and contribute to postoperative less morbidity. However, further study should be performed because postoperative lymphocytopenia continued for 3 days in both groups, which may suspected damage or suppression of cell-mediated immunity with used corticosteroid.

Key Words: Cardiac surgery, Cardiopulmonary bypass, Transpulmonary leukostasis, Steroid.

[Korean J. Biomed. Lab. Sei 2(2): 133-151, December 1996]

[†]Corresponding author