

저체온순환정지법을 이용한 개심술시 스테로이드의 뇌보호 효과

- 토끼를 이용한 심폐바이패스 실험모델에서 -

김원곤*·임청*·문현종*·전이경#·지재근#
원태희**·이영탁***·지현근****·김준우*****

=Abstract=

Steroid Effect on the Brain Protection During Open Heart Surgery Using Hypothermic Circulatory Arrest in the Rabbit Cardiopulmonary bypass Model

Won Gon Kim, M.D. *, Cheong Lim, M.D. *, Hyun Jong Moon, M.D. *, Eui Kyung Chun, M.D. *
Je Geun Chi, M.D. *, Tae Hee Won, M.D. **, Young Tak Lee, M.D. ***
Hyun Keun Chee, M.D. ****, Jun Woo, Kim, M.D. *****

Introduction: The use of rabbits as a cardiopulmonary bypass(CPB) animal model is extremely difficult mainly due to technical problems. On the other hand, deep hypothermic circulatory arrest(CA) is used to facilitate surgical repair in a variety of cardiac diseases. Although steroids are generally known to be effective in the treatment of cerebral edema, the protective effects of steroids on the brain during CA are not conclusively established. Objectives of this study are twofold: the establishment of CPB technique in rabbits and the evaluation of preventive effect of steroid on the development of brain edema during CA.

Material & Methods: Fifteen New Zealand white rabbits(average body weight 3.5kg) were divided into three experimental groups; control CA group(n=5), CA with Trendelenberg position group(n=5), and CA with Trendelenberg position + steroid(methylprednisolone 30 mg/kg) administration group(n=5). After anesthetic induction and tracheostomy, a median sternotomy was performed. An aortic cannula(3.3mm) and a venous cannula(14 Fr) were inserted, respectively in the ascending aorta and the right atrium. The CPB circuit consisted of a roller pump and a bubble oxygenator. Priming volume of the circuit was approximately

* 서울대학교병원 흉부외과, 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실, #병리학교실

* Dept. of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Pathology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine

** 이화여대 동대문병원 흉부외과

** Dept. of Thoracic & Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Ewha Women's University

*** 부천세종병원 흉부외과

**** Dept. of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Sejong General Hospital

***** 한림대학 강동성심병원 흉부외과

**** Dept. of Thoracic & Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Hallym University

***** 경희대학교 흉부외과

***** Dept. of Thoracic & Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Kyung Hee University,

† 이 연구는 1994년 서울대병원 위탁연구비(94-006)의 일부지원에 의한 결과임.

논문접수일 : 97년 1월 29일 심사통과일 : 97년 3월 13일

책임저자 : 김원곤, (110-744) 서울시 종로구 연건동 28, 서울대병원 흉부외과 Tel. (02) 760-2346, Fax. (02)764-3664

450ml with 120~150ml of blood. CPB was initiated at a flow rate of 80~85ml/kg/min. Ten min after the start of CPB, CA was established with duration of 40min at 20°C of rectal temperature. After CA, CPB was restarted with 20min period of rewarming. Ten min after weaning, the animal was sacrificed. One-to-2g portions of the following tissues were rapidly dissected and water contents were examined and compared among groups: brain, cervical spinal cord, kidney, duodenum, lung, heart, liver, spleen, pancreas, stomach. Statistical significances were analyzed by Kruskal-Wallis nonparametric test.

Results: CPB with CA was successfully performed in all cases. Flow rate of 60-100 ml/kg/min was able to be maintained throughout CPB. During CPB, no significant metabolic acidosis was detected and aortic pressure ranged between 35-55 mmHg. After weaning from CPB, all hearts resumed normal beating spontaneously. There were no statistically significant differences in the water contents of tissues including brain among the three experimental groups.

Conclusion: These results indicate (1) CPB can be reliably administered in rabbits if proper technique is used, (2) the effect of steroid on the protection of brain edema related to Trendelenburg position during CA is not established within the scope of this experiment.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1997;30:471-8)

Key word: 1. cardiopulmonary bypass
2. hypothermia,
3. Total circulatory arrest, induced
4. organ protection

서 론

심도의 저체온을 이용한 순환정지법은 복잡 심기형을 가진 작은 소아의 수술이나 대동맥류 수술에서과 같이 무혈 수술시야가 필요한 분야에서 유용하게 사용되고 있다. 순환정지법의 이론적 배경은 우리 몸의 체온을 일정 수준 이하로 감소시키면 조직 세포들의 대사율 및 산소 소비량이 현저히 낮아지기 때문에 수술중에 일시적으로 조직 관류를 중단시키더라도 비가역적 세포 손상을 일으키지 않으며 혈류 재개후에도 조직 기능을 완전히 회복할 수 있다는 것이다. 지금까지의 여러 연구 결과들을 종합하면 일반적으로 섭씨 20~22도 이하의 체온에서는 40~60분까지 순환정지가 가능한 것으로 보고되고 있다¹⁾. 그러나 아무리 낮은 체온에서도 우리 몸의 대사율이 전무한 상태로까지는 감소되지 않기 때문에 결국 안전한 순환정지 시간에는 한계가 있을 수밖에 없다.

뇌는 신체 여러 장기중에서도 특히 관류 중단 즉 허혈 상태에 가장 취약하기 때문에 저체온 순환정지시 안전한 시간을 결정하는데에 가장 중요한 제한 요소가 된다. 순환정지시 뇌에 대한 적절한 보호가 이루어지지 않으면 표면적으로 쉽게 느끼지 못할 정도의 경미한 지적 장애로부터 심한 경우 완전 혼수상태에 이르기까지 다양한 임상증상들이 발생할 수 있는데, 어떤 상태이던 이를 철저히 예방하는 것이 심장수술 결과를 완전히 성공적으로 이끄는 데에 대단히 중요한 요소가 된다²⁾. 순환정지시 뇌보호를 위해서 이론적으

로 가장 설득력 있는 방법은 가능한한 안전하다고 생각되는 순환정지 시간내로 수술시간을 줄이는 것이지만, 아직까지 안전한 순환정지 시간에 대한 정확한 기준을 만들기가 쉽지 않고 또 실제 수술시 필요에 따라 순환정지 시간을 부득이 연장하여야 할 경우도 있어 이를 그대로 지키기가 어려운 경우가 많다. 이에 따라 심장수술시 뇌보호의 측면에서 보다 안전성을 기하기 위해 최근 순환정지시 후향성 뇌관류법 등 직접적인 뇌보호법이 적극적으로 시도되고 있다^{3,4)}. 이에 비해서 순환정지시 약물을 투여하여 뇌보호를 시도하는 방법은 아직까지 주된 뇌보호 방법으로 인정받고 있지는 않지만 전통적인 보조요법으로 여전히 임상에서 많이 사용하고 있으며 이중 스테로이드가 가장 보편적으로 사용되고 있다⁵⁾. 스테로이드는 순환정지시 뇌색전증의 예방을 위하여 일반적으로 채택되고 있는 트렌델렌부르크 자세로 인해 생기는 뇌부종을 감소시킬 수 있는 것으로 보고되고 있으나, 그 정확한 효과에 대해서는 아직 이론이 많다^{6,7)}. 따라서 순환정지시의 뇌보호의 중요성과 스테로이드의 보편적인 사용성을 감안할때 스테로이드 사용 효과에 대한 보다 확실한 연구 규명이 필요한 상태이다.

한편 심폐바이패스 및 순환정지, 그리고 뇌보호법에 관한 실험에서는 다양한 실험동물이 사용될 수 있다. 그중에서 토끼는 특히 뇌보호법 실험에서 많은 이점을 가지고 있음에도 불구하고, 심폐바이패스를 위한 보편적인 실험동물로 사용되기에는 기술적인 어려움이 매우 큰 것으로 알려져 있다⁸⁾. 이는 무엇보다도 일반적으로 사용 가능한 큰 토끼의

크기가 평균 3.5kg에 지나지 않을뿐 아니라 토끼 심장은 체중에 비해서도 상대적으로 적은 편이다. 특히 토끼 대동맥은 매우 연약하여 외과적 처치에 쉽게 파열될 수있기 때문에 정상적인 대동맥 캐놀라 삽입이 기술적으로 매우 어려운 것으로 알려져 있다. 따라서 국내는 물론 아직 세계적으로 상행대동맥을 통한 보편적인 대동맥 캐놀라 삽관 경로로 토끼에서 심폐바이패스 실험모델을 확립한 경우는 문헌보고상 발견되지 못하고 있다. 이러한 기술적인 어려움에도 불구하고 만일 토끼와 같은 소동물에서 규칙적이고도 신뢰성 있는 심폐바이패스 및 순환정지법 운용이 확립될 수있다면 이는 단지 뇌보호 연구에서 뿐만이 아니라 심폐바이패스를 이용한 광범위한 추가 실험에서 유용한 실험모델로 활용될 수가 있을 것이다. 이러한 관점에서 본 연구의 목적은 첫째 토끼와 같은 소동물에서 심폐바이패스 및 순환정지법 운용에 관한 실험모델을 확립하고 둘째 이렇게 확립된 실험모델을 바탕으로 심도의 저체온 순환정지시 트렌델렌부르크 자세에 의해 야기될 수 있는 뇌부종에 대한 스테로이드의 예방 효과를 분석하는 데에 있다.

대상 및 방법

1. 실험동물

실험동물로는 NEW ZEALAND WHITE 토끼를 성별 구별 없이 사용하였다. 실험에 사용된 토끼의 체중은 3.2~3.9kg로 평균 3.5kg였다.

2. 실험방법

토끼를 Xylaxine(Rompun, 5mg/kg)과 Ketamine (25mg/kg)으로 마취시킨 후 귀에 정맥라인을 확보하고 하트만용액을 유지용량(4 ml/kg/h)으로 투여하였다. 그리고 기관절개술후 기관내 튜브(3.0~4.0mm)를 삽관하고 인공호흡기(Harvard small animal ventilator, USA)로 호흡보조를 시행하였다. 동맥압은 토끼 대퇴동맥 삽관을 통하여 측정하였다. 정중흉골절개술을 시행하여 심장을 노출시킨뒤 상행대동맥과 우심방부속기에 각각 3.3mm의 동맥캐놀라 및 14 Fr의 단일 정맥캐놀라를 삽관하였다. 캐놀라 삽관전 헤파린 3mg/kg를 정주하였다. 심폐바이패스 회로는 롤러펌프(American Optical Corp., Greenwich, CT, USA)와 기포형 산화기(Bentley Laboratories Inc., Baxter Healthcare Corporation, Irvine, CA, USA)로 구성하였다. 심폐기충전액은 토끼전혈(120~150cc)과 하트만용액을 혼합하여 약 450cc를 사용하였는데 전체 헤마토크리트가 18~20%가 되게 조절하였다. 그외 만니톨과 중탄산나트륨을 소량 첨가하였다.

전체 실험시간은 70분으로 하였다. 심폐바이패스 시작후 약 10분 동안 관류 및 표면냉각법으로 토끼 체온을 20도(직장 체온)까지 감소시킨 뒤 40분 동안 순환정지를 시켰다. 저체온이 진행되는 동안 심장이 서맥 상태가 되면 18G 주사바늘을 좌심실 침부에 삽입하여 좌심실을 감압시켰다. 순환정지후에는 관류를 재개하면서 재가온을 시켜 체온을 정상화시킨 뒤 심폐바이패스를 중단하였다. 심폐바이패스시 관류 유속은 80-90 ml/kg/min으로 시작하였고 그후 체온 하강에 따라 관류 유속을 조절하였다. 동맥압을 조절하기 위한 약제를 별도로 주입하지는 않았다.

3. 실험군

모두 15마리의 토끼를 사용하였는데 제 1실험군(대조군), 제 2실험군(트렌델렌부르크 자세군), 제3실험군(트렌델렌부르크 자세 + 스테로이드 투여군)의 세 실험군에서 각각 5례씩 실험을 시행하였다. 제 1실험군에서는 실험 방법에서 기술된 대로 실험을 진행하되 순환정지 기간중 토끼 자세를 수술대와 평행된 자세로 유지하였으며, 제 2실험군에서는 제 1실험군과 다른 실험방법은 동일하나 순환정지시 토끼 자세를 45도 트렌델렌부르크 자세로 유지시켰다. 제 3실험군에서는 순환 정지기간중 트렌델렌부르크 자세와 함께 스테로이드(methylprednisolone, Solu-Medrol 30 mg/kg)를 순환정지 전에 투여하였다.

4. 실험측정

심폐바이패스전, 순환정지전, 재가온시, 심폐바이패스 종료시에 각각 동맥혈가스분석을 시행하였다. 심폐바이패스 종료 10분후 토끼를 희생시킨뒤 바로 부검을 시행하여 뇌를 포함하여 척수, 신장, 십이지장, 폐, 심장, 간장, 비장, 췌장, 위장의 일부들을 각각 채취하여 이들 장기들의 수분함유량을 조사하여 각 실험군 간을 비교하였다. 조직 수분함유량은 각각의 조직 1~2gm 정도를 채취하여 건조기에서 섭씨 80도로 3~5일 동안 조직을 건조시킨 후에 다음과 같은 공식에 의해 계산하였다 <장기수분양(%) = wet weight - dry weight / wet weight >. 뇌조직은 따로 뇌부종에 대한 정성 분석을 위해 광학현미경에 의한 병리분석(Hemtoxylin & Eosin stain)을 시행하였다.

5. 통계분석

각 실험군간에 장기수분양에서 유의한 차이가 있는지의 여부는 Kruskal-Wallis 비모수 검정법에 의해 분석하였다. 통계학적 유의성 측정은 P<0.05일 때를 기준으로 하였다.

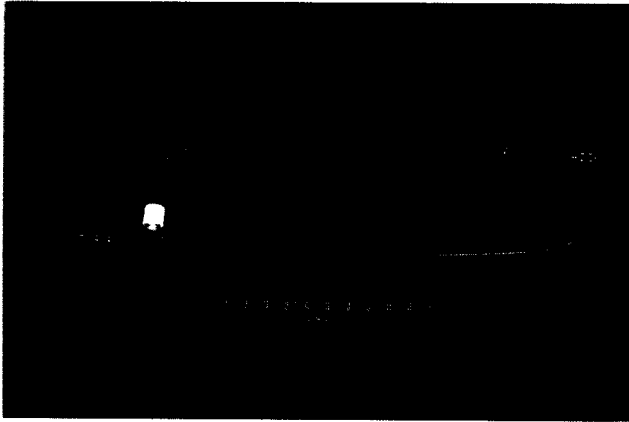


Fig. 1. Aortic and Venous cannulae used for cardio-pulmonary bypass in the rabbit



Fig. 2. Operative view for aortic and venous cannulation.

결 과

1. 가토에서 심폐바이패스 및 순환정지법 운용

총 15차례의 실험 전례에서 심폐바이패스 및 순환정지 운

용에 성공하였다. 토끼의 대동맥은 매우 작고 그 벽이 얇았으나 조심스럽게 3.3 mm 대동맥 캐놀라를 상행대동맥에 삽관할 수있었다(Fig. 1, 2). 심폐바이패스전 토끼에서 시행한 혈액검사상 적혈구용적율은 평균 33.9%였다. 이에 따라 전체 적혈구용적율을 18~20%로 유지해 주기 위해 심폐기 총 전액에 약 120~150cc의 혈액을 첨가하였다. 헤파린은 체중 1kg당 300units를 사용하였는데 수술중 혈액응고의 문제점은 없었고 심폐바이패스중 활성화응고시간(ACT)은 900초 이상으로 측정되었다. 관류 속도는 80~90 ml/kg/min으로 시작하였으며 전체 심폐바이패스 기간중의 관류 유속 변화는 60~100ml/kg/min이었다. 동맥압은 35~55mmhg 사이로 유지하였다.

저체온 상태를 얻기 위해 심폐바이패스 시작후 바로 냉각을 시작하여 전 실험례에서 10분후에 직장온도를 기준으로 섭씨 20도의 초저체온 상태를 얻을 수가 있었다. 이때 비인두체온은 13~16도의 범주에 있었다. 순환정지후 재가온에 필요한 시간은 20~25분이 소요되었다. 재가온후 토끼 심장은 전례에서 박동을 정상적으로 재개하였다.

심폐바이패스중 동맥혈가스분석 결과는 정도 차이는 있었으나 심한 조직 허혈을 의미하는 정도의 대사성 산증은 발견되지 않았다. 헤마토크리트치는 최초 목표한 18~20%보다 대부분 낮게 유지되었다.

2. 뇌 및 기타 장기들의 조직수분양

각 실험군별 장기들의 수분양 측정 결과는 표와 같다(Table 1). 뇌를 비롯한 각 장기에서 실험군간 조직수분양에서 통계학적으로 유의한 차이는 발견되지 않았다.

3. 뇌조직에 대한 병리검사

뇌조직 수분량이 적은 전형적인 조직에서는 백질(white matter)이 치밀하면서 희소돌기아교세포(oligodendrocyte) 주위에 헤일로가 전혀 없는 정상에 가까운 소견을 보였다(Fig. 3). 반면 뇌조직 수분량이 많은 전형적인 경우에는 백질이 성글게 보이면서 희소돌기아교세포 주위에 헤일로(halo)가 보이는 소견을 나타내었다(Fig. 4). 풀킨세포(Purkinje cell) 주위에도 투명한 헤일로가 잘 관찰되었다. 그러나 전체적으로는 뇌수분량과 병리검사 소견 사이에 정량적으로 유의한 상관 관계를 도출하기는 어려웠다.

고 찰

토끼는 심폐바이패스 및 뇌보호와 연관된 실험에서 여러 가지 장점을 제공해 줄 수 있는 것으로 보고되고 있다⁹⁾. 즉 토끼는 첫째 일반적인 소이수술용 심폐기 회로를 사용하여

Table 1. Tissue Water Contents(%) of organs According the Experimental Groups (Each Group n=5)

| | Group I | Group II | Group III | P value |
|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|
| Brain | 81.5 ± 4.07 | 80.7 ± 3.30 | 79.9 ± 4.36 | 0.95 |
| Spinal cord | 69.7 ± 4.58 | 67.7 ± 2.14 | 65.4 ± 6.57 | 0.45 |
| Kidney | 83.4 ± 4.54 | 84.9 ± 4.82 | 79.7 ± 6.86 | 0.21 |
| Duodenum | 84.0 ± 8.06 | 86.8 ± 1.50 | 84.7 ± 8.53 | 0.68 |
| Heart | 78.8 ± 5.73 | 76.4 ± 5.38 | 77.6 ± 6.63 | 0.67 |
| Liver | 70.1 ± 11.5 | 79.0 ± 7.09 | 74.1 ± 2.22 | 0.47 |
| Stomach | 84.3 ± 8.48 | 84.6 ± 6.34 | 86.8 ± 5.16 | 0.61 |
| Lung | 88.5 ± 6.24 | 85.6 ± 2.68 | 82.4 ± 4.70 | 0.28 |
| Spleen | 78.1 ± 8.01 | 80.1 ± 4.13 | 80.3 ± 0.50 | 0.98 |



Fig. 3. A light microscopic finding of the relatively normal brain(cerebellum)-hematoxylin & Eosin stain(×40) W; white matter



Fig. 4. A light microscopic finding of the edematous brain (cerebellum)-Hematoxylin & Eosin stain(×40) W ; white matter

심폐바이패스 운용이 가능하고, 둘째 미망(rete mirabilae)을 통해 내경동맥과 외경동맥 사이에 광범위한 부행혈로를 형성하고 있는 개와 고양이와는 달리 뇌의 혈류가 내경동맥과 척추동맥에 의해서만 전적으로 공급을 받는다는 점에서 사람과 비슷한 뇌혈류 공급 양상을 보이는 장점이 있다. 셋째로 토끼는 뇌혈류 및 뇌대사에 관한 연관 자료가 풍부하면서 많은 경우 사람과 비슷한 양상을 보이고 있고, 넷째 상대적으로 저렴한 가격 때문에 전체 실험비용이 적게 든다는 점도 큰 장점이 된다. 그러나 토끼에서의 심폐바이패스 운용법 확립은 기술적으로 대단히 어려운 것으로 알려져 있다^{8,9)}. 토끼에서 심폐바이패스가 기술적으로 어려운 주된 이유는 대동맥 캐놀라 삽관에 있다. 토끼 대동맥은 같은 체중의 사람에 비해서도 작을 뿐 아니라 대동맥벽 자체가 대단히 연약해서 일정한 크기 이상의 대동맥 캐놀라를 삽관하기가 대단히 어렵다. 지금까지 문헌에 보고된 바에 의하면 대동맥에 캐놀라를 삽관하려는 경우에는 대부분 대동맥파열을 초래하여 토끼가 사망하게 되는 것으로 보고되고 있다⁸⁾. 그

러나 이를 피하기 위하여 대체 경로로서 상완두동맥을 이용하는 경우에는 충분한 관류 유속을 낼 수 없는 단점이 있고 기타 경동맥이나 대퇴동맥을 사용하는 방법들도 해당 동맥들의 작은 크기 때문에 실제적으로 심폐바이패스를 운용하는 것이 불가능하다. 따라서 지금까지 토끼를 심폐바이패스 실험 모델로 사용했던 일부 논문들에서도 편법으로 좌심실 첨부를 이용하여 대동맥 쪽으로 캐놀라를 삽관하거나^{8,9)} 또는 양쪽 대퇴동맥을 동시에 관류하는 방법등으로^{10,11)} 동맥라인을 설치하였다. 그러나 이 방법들은 그 나름대로 기술적인 어려움이 클 뿐만 아니라 토끼의 좌심실 첨부 및 대퇴동맥에 삽입될 수 있는 캐놀라의 크기에 제한이 있을 수밖에 없어 실험중 충분한 관류 유속을 유지하기가 쉽지 않을 것으로 판단된다. 따라서 토끼를 심폐바이패스 실험 모델에 이용하고자 할때 가장 좋은 방법은 역시 전통적으로 상행대동맥을 대동맥 캐놀라 삽관장소로 이용하는 방법이 될 것이다. 본 실험에서는 일렬 씹지붕합후에 대동맥점자를 사용하지 않고 조심스럽게 대동맥 캐놀라를 삽관하는 방법으로 유

의한 크기의 대동맥 캐놀라를 삽입하는데에 높은 실험 성공율을 기록할 수 있었다.

토기에서 정상체온하에 심폐바이패스를 시행할때 필요한 관류 유속은 85~100ml/kg/min 정도로 보고되고 있는데⁸⁻¹¹⁾, 본 실험에서 사용된 3.3mm 캐놀라로 80~100ml/kg/min의 관류유속 유지가 가능하였다. 본 실험에서 정맥 캐놀라로는 14 Fr 단일 캐놀라를 우심방부속지를 통해 삽관하여 사용하였다. 이는 기술적인 편의성과 함께 토기에서는 좌상대정맥이 규칙적으로 판상정맥동으로 유입되기 때문에 상대정맥과 하대정맥에 따로 정맥캐놀라를 삽관하는 것은 문제가 있기 때문이었다.

심폐기 충전액의 양은 일반 소아심장수술의 원칙대로 가급적 최소화하였다. 전체적으로 약 450cc의 충전액을 사용하였는데 이중 혈액은 전체 헤마토크리트를 18~20%로 유지하기 위하여 120~150cc를 사용하였다. 심폐바이패스시 적정 혈희석에 관해서는 일반적으로 15~25% 사이의 적혈구용적율이 추천되고 있으나¹²⁾ 저체온 순환정지시에는 15% 미만의 심한 혈희석도 큰 부작용을 낳지 않는 것으로 보고되고 있다¹³⁾. 본 실험에서 실제 심폐바이패스중에는 헤마토크리트가 목표치 보다 낮게 관찰되었는데 이는 대동맥캐놀라 및 우심방캐놀라 삽관에 생기는 혈액 손실이 일차적인 원인이었을 것으로 생각된다.

한편 심도의 저체온에 의한 순환정지법은 Drew 등에 의해 처음 임상에 소개된 이후 심혈관외과수술에 있어 유용한 수단으로 인정되어 왔다¹⁴⁾. 그러나 심도의 저체온법을 사용하더라도 조직 세포 대사는 완전히 멈추지 않기 때문에 순환정지 기간중에는 체온하강 정도에 관계 없이 이론적으로 조직손상이 올 수 있으며 이중에서도 특히 허혈에 가장 약한 뇌손상의 위험성이 가장 중요한 문제점으로 지적되고 있다. 비록 현재 보편적으로 시행되고 있는 순환정지 기법으로는 수술후 대부분의 환자에서 표면적으로 별다른 신경학적 부작용이 나타나고 있지 않지만 일부 연구들에 의하면 지능 발달이나 기타 지적 능력의 측면에서도 과연 완전히 안전하지는 확실하지 않은 것으로 주장되고 있다¹⁵⁾. 관련 연구에 따르면 심장수술후 신경정신학적 검사를 시행하게 되면 상당수의 환자에서 수술후 어느 정도의 신경정신학적 기능저하를 나타내고 있는 것으로 보고되고 있다¹⁶⁾.

순환정지시 이러한 피치못할 뇌손상의 가능성을 조금이라도 줄이기 위해 상완두동맥의 선택관류법¹⁷⁾, 역행성뇌관류법⁴⁾, 외부 표면뇌냉각법¹⁸⁾, 또는 저체온 저속관류법¹⁹⁾ 등 여러가지 방법들이 다양하게 시도되어 오고 있으나 아직까지 완전한 뇌보호를 보장해 주는 방법은 확립되지 못하고 있다^{20,21)}. 순환정지시 뇌보호에는 이러한 물리적 방법 이외에도 적정 이산화탄소 및 PH 유지법^{22,23)}이나 신경전달물질

길항제를 이용한 약물요법에 관한 연구도²⁴⁾ 활발히 이루어지고 있다. 그러나 이런 보다 구체적인고도 특정한 방법 이외에도 전통적으로 뇌보호를 위해 보조요법으로 사용되는 약제들이 있는데, 이중에서 순환정지시 뇌보호를 위해 사용되는 약제로는 스테로이드가 가장 대표적인 약제이다^{5,6)}. 본 실험에 사용된 methylprednisolone sodium succinate(Solu-Medrol)는 당류코르티코이드로서 뇌부종 방지용으로 보편적으로 사용하고 있는 약제이나 아직 그 효과의 입증에는 이론이 많은 상태다^{25,26)}. 순환정지시의 뇌보호 효과에 관해서도 역시 아직 그 효과에 관한 충분한 자료가 축적되어 있지는 않으나 순환정지와 그에 따른 트렌델렌부르크 자세에서 연유되는 뇌부종을 줄일 수 있는 것으로 일반적으로 추정하고 있다. 이와 관련하여 본 실험에서는 본 연구를 통해 확립한 토기에서의 심폐바이패스 및 순환정지 모델을 이용하여 대조군, 트렌델렌부르크 자세군, 그리고 트렌델렌부르크 자세 + 스테로이드 투여군의 세 실험군으로 실험군을 나눈 뒤 각각의 실험군의 뇌수분량을 비교 분석하였다. 실험전 가설은 순환정지후 트렌델렌부르크 실험군에서 대조군 보다 상대적으로 높은 수분량을 보이고 이때 스테로이드를 투여한 군에서는 수분함유량이 줄어들 것이라는 것이었다. 그러나 실험 결과 세 실험군 사이에서의 뇌수분양에는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 또 뇌보호와는 직접적인 관련은 없지만 뇌 수분양과 함께 측정된 척수, 신장, 십이지장, 폐, 심장, 간장, 비장, 췌장, 위장등 기타 장기들의 수분양도 각 실험군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

이러한 실험결과는 트렌델렌부르크 자세가 본 실험모델의 범주내에서는 뇌부종을 유의하게 증가시키지 않는다는 점과 스테로이드의 뇌부종 예방 효과가 확실하지 않다는 해석 이외에도 실험동물의 수가 충분하지 못한데서 생기는 문제와 본 실험에 사용된 저체온하에서는 40분간의 순환정지 시간이 충분히 안전할 수 있었을 가능성이 있다. 이런 측면에 관해서는 향후 실험을 통해 추가 규명이 필요한 부분이라고 하겠다.

결론

본 연구의 목표는 첫째 토기와 같은 소동물에서 심폐바이패스 및 순환정지 실험모델을 확립하고 둘째 이를 통해 순환정지시 스테로이드 투여가 트렌델렌부르크 자세에 의한 뇌수분양 증가에 예방 효과를 가지는가에 대한 영향을 규명하는 것이었다. 연구 결과 문헌 보고상 처음으로 토기의 상행대동맥을 정상적인 대동맥캐놀라 삽관 장소로 이용하여 심폐바이패스 및 순환정지 실험모델을 확립할 수 있었다. 그러나 확립된 실험모델을 이용하여 대조 순환정지군, 트렌

텔렌부르크 자세군, 트렌델렌부르크 자세 + 스테로이드 투여군의 세 실험군으로 나눈 실험에서 세 실험군간에서 순환 정지후 뇌수분양에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

참 고 문 헌

1. Kirklin JW. Hypothermia, circulatory arrest, and cardiopulmonary bypass. In: Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. *Cardiac surgery, second ed.* New York: John Wiley & Sons, 1993;61-127.
2. Wernovsky G, Jonas RA, Hickey PR, du Plessis AJ, Newburger JW. *Clinical neurologic and developmental studies after cardiac surgery utilizing hypothermic circulatory arrest and cardiopulmonary bypass.* *Cardiol Young* 1993;3:308-16.
3. Lemole GM, Strong MD, Spagna PM, Karmilowicz NP. *Improved results for dissecting aneurysms. Intraluminal sutureless prosthesis.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83: 249-55.
4. Ueda Y, Miki S, Kusuhara K, Okita Y, Tahata T, Yamanaka. *Deep hypothermic systemic circulatory arrest and continuous retrograde cerebral perfusion for surgery of aortic arch aneurysm.* *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6:36-41.
5. Klatzo I. *Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema.* *J Neuropathol Exp Neurol* 1967;26:1-14.
6. Kouchoukos NT, Abboud N, Klausning WR. *Perfusion for thoracic aortic surgery.* In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR. *Cardiopulmonary bypass-principles and practice,* Baltimore, Williams & Wilkins, 1993;636-654.
7. Mohri H, Dillaed DH. *Hypothermia for cardiovascular surgery.* Tokyo, Newyork, Igaku-Shoin 1981.
8. Wabeke E, Eistrodt JM, Mook PH, Gathier S, Wildevuur CRH. *Clear prime for infant cardiopulmonary bypass - a miniaturized circuit.* *J Cardiovasc Surg* 1986;29:117-22.
9. Hindman BJ, Funatsu N, Cheng DCH, Bolles R, Todd M, Tinker JH. *Differential effect of oncotic pressure on cerebral and extracellular water content during cardiopulmonary bypass in rabbits.* *Anesthesiology* 1990;73: 951-7.
10. Hindmann BJ, Funatsu N, Harrington J, Cutkomp J, Miller T, Todd MM, Tinker JH. *Differences in cerebral blood flow between alpha-stat and pH-stat management are eliminated during periods of decreased systemic flow and pressure.* *Anesthesiology* 1991;74:1096-102.
11. Hindmann BJ, Dexter F, Cutkomp J, Smith T, Todd MM, Tinker JH. *Brain blood flow and metabolism do not decrease at stable brain temperature during cardiopulmonary bypass in rabbits.* *Anesthesiology* 1991;77:342- 50.
12. Cooper JR, Slogoff S. *hemodilution and priming solutions for cardiopulmonary bypass.* In: Gravley GP, Davis RE, Utley JR. *Cardiopulmonary bypass-principles and practice.* Williams & Wilkins, Baltimore, 1993;124-37.
13. Laver MB, Buckley MJ, Austen WG. *Extreme hemodilution with profound hypothermia and circulatory arrest.* *Bibl haematol* 1975;41:225-38.
14. Drew CE, Anderson IM. *Profound hypothermia in cardiac surgery. Report of three cases.* *Lancet* 1959;1:748-50.
15. Ferry PC. *Neurologic sequelae of open-heart surgery in children-an irritating question.* *AJDC* 1990;144:369-73.
16. Newman SP. *The incidence and nature of neuropsychological morbidity following cardiac surgery.* *Perfusion* 1989;4:93-100.
17. Debakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC Jr. *Successful resection of fusiform aneurysm of aortic arch with replacement by homograft.* *Surg Gynecol Obstet* 1957;105: 656-64.
18. Griep RB, Stinson EB, Hollingsworth JF, Buehler D. *Prosthetic replacement of the aortic arch.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:1051-63.
19. Kirklin JW, Pacifico AD, Hannah H, Allarde RR. *Primary definitive intracardiac operations in infants: intraoperative support techniques.* In: kirklin JW, ed. *Advances in cardiovascular surgery.* New York: Grune & Stratton, 1973; 89.
20. Molina JE, Einzig S, Mastro AR, et al. *Brain damage in profound hypothermia. Perfusion versus circulatory arrest.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:596-604.
21. Crittenden MD, Roberts CS, Rosa L, et al. *Brain protection during circulatory arrest.* *Ann horac Surg* 1991; 51:942-7.
22. Watanabe T, Miura M, Inui K, et al. *Blood and brain tissue gaseous strategy for profoundly hypothermic total circulatory arrest.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102: 497-504.
23. Todd MM, Warner DS. *A comfortable hypothesis reevaluated-cerebral metabolic depression and brain protection during ischemia.* *Anesthesiology* 1992;76: 161-4.
24. Jonas RA. *Experimental studies of hypothermic circulatory arrest and low flow bypass.* *Cardiol Young* 1993; 3: 299-307.
25. Nelson SR, Dick AR. *Steroids in the treatment of brain edema.* In : Azarnoff DL. *Steroid therapy.* Philadelphia, WB Saunders Co, 1975;313-24.
26. Haynes RC Jr, Murad F. *Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of adrenocortical steroid biosynthesis.* In: Gilman AG, Goodman L, Gilman A. *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics.* New York, Macmillan Publishing Co, 1980; 1466-96.

=국문초록=

토끼는 심폐바이패스(CPB) 실험동물로서 많은 장점을 가지고 있음에도 불구하고 토끼에서 CPB 운용법의 확립은 기술적으로 대단히 어려운 것으로 알려져 있다. 한편 저체온 순환정지법은 심장수술에서 유용하게 사용되고 있으나 뇌보호상의 문제점이 지적되고 있다. 스테로이드는 일반적으로 뇌부종 치료에 효과가 있는 것으로 알려져 있으나 순환정지시 뇌보호에 미치는 영향에 관해서는 아직 명확하게 규명되지 못하고 있다. 이런 관점에서 본 연구는 첫째 토끼에서 CPB 운용법을 확립하고 둘째 이를 바탕으로 순환정지시 스테로이드에 의한 뇌보호 효과를 분석할 목적으로 시행하였다.

흰 토끼 15마리(평균 체중 3.5kg)를 3군의 실험군에 각각 5마리씩 사용하였다. 제 1실험군(대조군)은 순환정지시 토끼를 수술대와 평행된 자세로 유지하였으며, 제 2실험군에서는 대조군과 다른 실험방법은 동일하나 순환정지시 토끼를 트렌델렌부르크 자세로 유지하였다. 제 3실험군에서는 트렌델렌부르크 자세와 함께 순환정지전 스테로이드(methylprednisolone 30 mg/kg)를 투여하였다. 실험방법은 토끼를 마취시킨후 정중흉골절 개술로 심장을 노출시키고 상행대동맥 및 우심방부속지에 각각 3.3mm 동맥캐놀라 및 14 Fr 단일 정맥캐놀라를 삽관하였다. CPB 회로에는 롤러펌프와 기포형 산화기를 사용하였다. 충전액은 토끼혈액 120~150cc를 포함하여 약 450cc를 사용하였다. 전체 실험시간은 70분으로 심폐바이패스 시작후 10분 동안 관류 및 표면냉각법으로 체온을 20도(직장)까지 감소시킨뒤 40분 동안 순환정지를 시켰다. 순환정지후 관류를 재개하여 20분 동안 재가온으로 체온을 정상화시키면서 심장 박동이 되돌아 오는 것을 확인하였다. 관류 유속은 80~90ml/kg/min 으로 시작하였고 체온 하강에 따라 유속을 조절하였다. 실험후 토끼를 희생시킨뒤 바로 부검을 시행하여 뇌, 척수, 신장, 십이지장, 폐, 심장, 간장, 비장, 췌장, 위장의 일부를 채취하여 수분함유량을 조사하였다. 각 실험군간의 수분양 비교는 Kruskal-Wallis 비모수 검정법에 의해 분석하였다.

CPB 중 관류 유속 변화는 60~100ml/kg/min 이었다. 동맥압은 대부분 35-55mmhg 사이에서 유지되었다. 재가온후 심장은 전례에서 박동을 재개하였다. 동맥혈가스분석 결과 심한 조직 허혈을 의미하는 정도의 대사성 산증은 발견되지 않았다. 각 실험군별 조직수분양 측정 결과 뇌를 포함한 각 장기들에서 실험군간에 유의한 차이는 발견되지 않았다. 이러한 실험결과를 통하여 저자들은 (1) 적절한 기법하에서는 토끼에서도 정상적인 심폐바이패스 운용이 가능하다는 것과, (2) 본 실험 범주에서는 저체온 순환정지시 트렌델렌부르크 자세에 의한 뇌부종 발현에 대한 스테로이드의 예방효과를 검증할 수 없다는 결론을 얻었다.

중심단어 : 1. 심폐바이패스, 저체온, 순환정지, 뇌보호, 스테로이드