

# 심폐바이패스 실험동물에서의 변형 초여과법 사용의 효과

한 재 진\*·원 태 희\*·박 성 수\*\*

=Abstract=

## Effects of modified ultrafiltration at cardiopulmonary bypass animal experiment.

Jae Jin Han, M.D.\*, Tae Hee Won, M.D.\*, Seony Soo Park, M.D\*\*\*

**Background:** Modified ultrafiltration performed in a short time after ceasing the cardiopulmonary bypass has been known to lessen the adverse effects of extracorporeal circulation, e.g. tissue edema and inflammatory reaction. Considering the pulmonary injury caused by activated leukocyte after CPB, we tried to evaluate the modified ultrafiltration effects, especially to the lung tissues in animal experiments using CPB. **Material and Method:** In the orthotopic heart transplantation experiments using 16 pairs of mongrel dogs weighing 15 to 22 Kg(mean 16.5±0.5), we divided them into the conventional CPB group and the modified ultrafiltration group, which was performed for 10 to 15 minutes immediately after the CPB-off through the circuit composed by arterial cannula-> Roller pump with Amicon Diafilter-> right atrial cannula. Blood sampling and lung biopsy were performed before starting the CPB, after ceasing the CPB and after modified ultrafiltration(for the control group, 10~15 minutes after CPB-off). We monitored the systemic arterial, right atrial and left atrial pressure and measured the gas analysis, hemoglobin concentration, hematocrit, leukocyte counts, platelet counts, serum protein and albumin concentration, water content of the biopsied lung(freeze drying method). The light and electronic microscopic findings were compared for the effects of CPB and modified ultrafiltration. **Result:** The changes in the hemoglobin level during pre-CPB, CPB-off, and modified ultrafiltration were  $10.3 \pm 1.7$ ,  $6.3 \pm 1.7$ ,  $8.3 \pm 2.8$  mg/dl, respectively.( $P=0.0078$ ,  $0.0117$ ) The serum concentrations of proteins were  $4.3 \pm 0.9$ ,  $3.1 \pm 1.5$ ,  $4.1 \pm 1.6$  mg/dl, and of albumin were  $1.9 \pm 0.5$ ,  $1.4 \pm 0.7$ ,  $1.8 \pm 0.8$  mg/dl, showing significant increases after the modified ultrafiltration respectively.( $P=0.0280$ ,  $0.0277$ ) Water content changes of the lung were  $75.1 \pm 8.6\%$ ,  $82.8 \pm 6.0\%$ ,  $77.88\%$  in the ultrafiltration group and  $74.7 \pm 4.9\%$ ,  $82.1 \pm 5.9\%$ ,  $82.3 \pm 5.1\%$  in the control group. Ultrastructural studies showed drastic decrease of CPB-caused edematous change at the endothelial fused basement membranes and mitochondria after the modified ultrafiltration.

---

\*이화대학교 의과대학 목동병원 흉부외과

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Mokdong Hospital, Ewha University

\*\*이화대학교 의과대학 해부학 교실

Department of Anatomy, Ewha University

† 이 연구는 1997년도 학술진흥재단 연구비 지원에 의한 연구임.

논문접수일 : 98년 9월 16일 심사통과일 : 98년 11월 17일

책임저자 · 한재진 (158-056) 서울특별시 양천구 목동 911-1, 이화여자대학교 의과대학 목동병원 흉부외과.

(Tel) 02-650-5151, (Fax) 02-2649-4930

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

However, the destructive findings of mitochondrial christae and membrane seemed to be intensified. The endoplasmic reticular expansion and vacuolar change in its cytoplasm also seemed to be aggravated. The leukocyte count increased after CPB, and its degenerative change and degranulation increased after CPB and after the modified ultrafiltration. **Conclusion:** Modified ultrafiltration showed effective recovery of blood hemoglobin and serum protein level after CPB and a drastic decrease of edema in the ultrastructural pulmonary tissue.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:874-82)

Key word : 1. ultrafiltration  
2. Cardiopulmonary bypass

## 서 론

심장수술등에서 사용되는 인공 심폐기의 체외순환에 따른 혈액희석, 염증성반응 등은, 개심술 후 혈관의용적의 증가 및 조직내 수분증가를 유발하고 이로 인하여 심장, 폐, 뇌, 간 등 인체 내의 여러 주요 장기에 기능 저하가 초래된다는 것은 잘 알려져 있다. 특히 장기간의 체외순환 경우나 신생아등 소아 환자의 경우, 말초 혈관의 투과성이 증가하는 말초누출증후군(Capillary leak syndrome)의 발생으로 인한 다발성 장기부전증의 합병증이 나타날 수도 있다. 이와같은 체외 순환 후의 부종현상을 줄이기 위한 방법들 중에서 체외 순환 중 초여과법을 사용하여 순환액의 수분 균형을 적절하게 유지하는 경우가 많아 졌으며, 특히 최근에 체외 순환 이탈 후 환자의 혈액을 짧은 시간에 관류하여 여과해 주는 변형 초여과법의 여러 장점 및 임상 효과 등이 보고되고 있다<sup>1-3)</sup>. 특히 여과 후 관류액에 의한 폐순환의 혈류 역학적 효과의 긍정적인 임상결과들의 보고도 있으나, 다른 한편 체외 순환 후 염증 반응을 포함한 폐손상의 기전에 혈구 성분의 영향이 보고되고 있는 바<sup>4,5)</sup>, 짧은 시간내에 높은 산소분압 및 농축 혈액 관류액을 심장 및 폐혈관계로 되돌려 주는 변형 초여과법의 시행 시, 폐 조직의 손상 등에 관한 역할은 밝혀진 바 없다. 따라서 본 연구는 체외순환 후 특히 부종이 현저하게 관찰 되는 동물실험을 통하여, 통상적인 체외순환법을 이용한 동물실험 군과 변형 초여과 관류를 추가로 시행한 실험군에서, 각각의 혈류역학적 요소 및 혈액 성분의 변화, 폐 조직 내의 수분 및 구조의 변화 등을 관찰 비교 하여, 인공심폐기를 이용한 동물 실험에서의 변형 초여과법의 효과 및 특히 폐 조직에 있어서의 체외 순환후 증후군(postperfusion syndrome)에 미치는 영향을 밝혀 보고자 한다.

## 대상 및 방법

몸무게 15 에서 22 Kg(평균 16.5±0.5)의 16 쌍의 잡견을 이용한 정소성 심장이식 실험에서, 통상적인 인공심폐기 작동군과 인공심폐기 작동 후 변형 초여과 관류를 10 분에서 15 분 정도에 걸쳐 시행한 군으로 무작위 구분하여, 각각의 체외순환전, 체외순환직후, 변형 초여과 관류 완결 직후 혹은 대조군에서는 체외 순환후 10~15분 후에 혈류역학 요소들과, 혈액 성분 및 폐 조직 검사를 시행하여 각 군에서의 변화를 관찰 비교하고, 또한 각 군끼리의 비교를 통하여 변형 초여과법의 효과 및 체외순환후 증후군의 양상을 비교 연구하였다. 공여견을 기관 삽관 및 전신 마취 하에 정중 흉골 절개하여 심장 및 대혈관을 박리한 후, 대동맥 차단 후 근위부로 심정지액(Thomas hartman CARDIOPLEGIA SNUH)을 900 mL 주입하며 이때 우상폐정맥 절개부위로 실험시킴 심장의 확장을 방지한다. 심장을 적출한 후 얼음 생리 식염수에 보관한다. 실험견을 케타민(3 mg/Kg) 근육 주사에 정맥 주사선을 확보하고 펜토달(30 mg/Kg) 주사 후 기관 삽관을 하고 Servor 900 인공 호흡기에 연결 후 대퇴동맥에 동맥압도관을 삽입하고 모니터에 연결하였으며 마취는 펜토달 및 마이오블록 으로 유지하였다. 정중 절개 후에 혈액 채취 및 폐 생검을 시행하였으며, 심장 노출 후 대동맥과 상하 공정맥에 동맥관 및 두 개의 정맥관을 연결하여 통상적인 인공 심폐기의 설치를 하였다. 이 때 관류액의 초기 조성은 공여견의 전혈 1000 mL, L/P 1000 mL, Bivon 40~50 mEq 이었으며, Roller pump와 막성산화기(VPCML)를 사용하였으며 폐과린은 Kg 당 300 단위를 정주하였다. 체온은 28℃까지 내렸으며 동일한 방법의 이식 수술 후 우심방과 좌심방에 각각 도관을 거치하여 모니터에 연결하였다. 한편 변형초여과 관

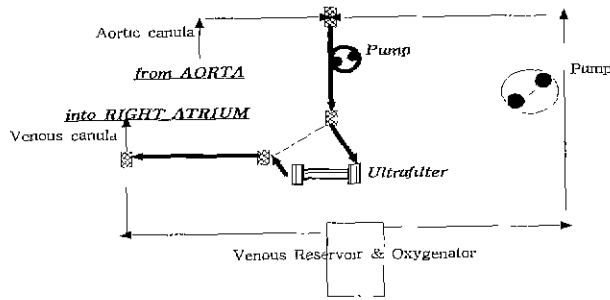


Fig. 1. Modified ultrafiltration circuit.(by Mr. IH Baek, CPB Dept, Seoul national university hospital)

After CPB-off, the blood cardioplegic delivery line was used as ultrafiltration circuit

( $\longrightarrow$ ) which had been connected to the conventional extracorporeal circuit

( $\dashrightarrow$ ) with 3-way cocks.

$\otimes$  : 3-way cock

류 시행군의 경우에는 (Fig. 1). 과 같은 회로를 이용하였는데, 동일한 수술 및 체외순환 정지 후에 대동맥관에서 나온 혈류를 Roller pump를 거쳐 Amicon Diafilter 초여과관에 150 ml/m 정도의 속도로 10~15 분 정도 관류시켜 정맥관을 통하여 우심방에 직접 주입한다. 혈액 채취 및 폐생검은 심폐기 정지 직후와 변형초여과 시행 군은 초여과 완료 직후에, 대조군은 심폐기 정지 10~15 분 후에 시행하였다. 혈류역학 측정요소는 동맥압, 우심방압, 좌심방압 등 이었으며, 혈액 검사 항목은 동맥혈 가스분석, 혈색소 농도, 헤마토크릿, 백혈구 수, 혈소판 수, 혈중 단백 성분, 알부민 성분 등 이었다. 폐 생검 조직은 곁에 묻은 피를 여과지에 흡수 시킨 후, 두 부위로 나누어 수분 함유량 측정 및 현미경 관찰을 위한 준비를 하였다. 수분 함유량은 냉동 건조 방법을 이용하여 각각의 경우에 생검무게와, 건조무게를 구하여 아래의 공식으로 수분 함유량을 측정하였다.

$$\left[ \frac{\text{Grams Wet Weight} - \text{Grams Dry Weight}}{\text{Grams Wet Weight}} \right] \times 100$$
 남은 부위는 다시 두조각으로 나누어 한 조각은 10% 중성 완충 포르말린(neutral buffered formalin)에 고정하여 통상적인 조직 처리 과정을 거쳐 파라핀에 포매하여 6  $\mu$ m 두께의 조직 절편을 얻어 Hematoxylin & Eosin 염색을 실시하여 광학 현미경 하에서 정상 대조군과 실험군 들의 형태학적인 변화를 관찰였고, 다른 한 조각은 4% paraformaldehyde-2.5% glutaraldehyde in 0.1 M phosphate buffer에 4 $^{\circ}$ C에서 밤새 고정 한 뒤 0.1 M Phosphate buffered saline(이하 PBS라 함)으로 수세한 뒤 1% OsO<sub>4</sub>로 상온에서 90분간 후고정을 하였다. 그 뒤 PBS로 수세한 뒤 알콜로 탈수하고 propylene oxide로 처리한 뒤 Epoxy resin과 propylene oxide를 1:3, 1:1로 섞어 상온에서 1시간씩 반응시키고 3:1의 비율로 섞어 밤새 Epoxy resin

Table 1. Body weight, Operation, Hemodynamic details.

	Control group(N=8)	MUF group(N=8)	P-value
Body weight(Kg)	16.4 $\pm$ 1.4	15.6 $\pm$ 0.3	NS
CPB Time(Minutes)	123.0 $\pm$ 1.8	126.7 $\pm$ 3.7	NS
Total ischemic time(Minutes)	177.0 $\pm$ 4.8	164.0 $\pm$ 8.1	NS
Right atrial pressure(mmHg)			
CPB- off	4.6 $\pm$ 0.7	6.6 $\pm$ 1.2	NS
without/with MUF	5.4 $\pm$ 0.5	5.8 $\pm$ 0.7	NS
Left atrial pressure(mmHg)			
CPB-off	5.6 $\pm$ 0.7	7.3 $\pm$ 1.1	NS
without/with MUF	5.2 $\pm$ 0.7	7.0 $\pm$ 0.8	NS

CPB; Cardio pulmonary bypass, MUF: modified ultrafiltration

을 침투시키고 다음날 순수 cpon으로 갈아주고 -1기압의 진공 상태에서 6시간 반응시킨 뒤 순수 Epon에 포매하였다. 포매된 조직은 45, 50, 60 $^{\circ}$ C에서 하루씩 중합 반응을 시키고 200 nm 두께의 semi-thin 절편을 얻어 toluidine blue로 염색하여 조직의 방향을 설정하여 70 nm 두께의 초박절편을 얻어 grid에 얹어 uranyl acetate & lead citrate의 이중 염색을 시행하고 Hitachi 600 전자 현미경으로 5,000~30,000배의 배율로 사진을 촬영하여 미세 조직의 변화를 비교 분석하였다.

결과의 통계 처리는 Mann-Whitney U-Wilcoxon rank sum W test 및 Wilcoxon matched-pairs Signed-Ranks test를 이용하여 P<0.05를 유의한 것으로 평가하였다.

## 결 과

초여과군의 몸무게는 15.6 $\pm$ 0.3 Kg(심장공여군의 몸무게는 20.0 $\pm$ 0.8 Kg), 대조군은 16.4 $\pm$ 1.4 Kg(심장공여군은 21.0 $\pm$ 1.3 Kg) 으로 별 차이가 없었으며, 두 군간의 총 인공심폐기 가동시간은 각각 126.7 $\pm$ 3.7, 123.0 $\pm$ 1.8분이었으며, 공여심장의 총 허혈 시간은 각각 177.0 $\pm$ 4.8 분, 164.0 $\pm$ 8.1 분으로 역시 별 차이가 없었다(Table. 1). 수술 후 5~10  $\mu$ g/Kg/min 의 도파민과 심폐기 정지 후 10~15 분 까지의 실험기간 동안에는 프로타민을 주지않고 수술 부위의 실혈량을 다시 돌려주면서 전신 압력을 적정 수준으로 유지했을 때, 초여과군의 심폐기 정지 직후와 초여과를 10~15 분간 관류한 후의 우심방압은 각각 6.6 $\pm$ 1.2, 5.8 $\pm$ 0.7 mmHg였으며, 대조군은 4.6 $\pm$ 0.7, 5.4 $\pm$ 0.5 mmHg 였다. 또한 좌심방압의 변화는 초여과군이 각각 7.3 $\pm$ 1.1, 7.0 $\pm$ 0.8 mmHg, 대조군이 5.6 $\pm$ 0.7, 5.2 $\pm$ 0.7 mmHg 로 모두 통계적 차이를 보이지 않았다(Table. 1). 한편 혈소 농도는 초여과군에서, 심폐기 작동 전은 10.3 $\pm$ 1.7 mg/dL, 심폐기 정지 직후 6.3 $\pm$ 1.7 mg/dL, 이후 10~15 분간의 초여과 완료 직후는 8.3 $\pm$ 2.8 mg/dL 의 변화치를 보여 각

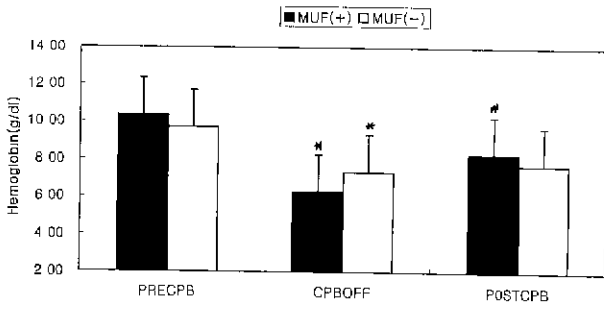


Fig. 2 Hemoglobin concentration immediately after Cardio-pulmonary bypass(CPB) and 15 minutes later with and without modified ultrafiltration(MUF).

\* ; p<0.05 vs. Pre-CPB, # ; p<0.05 vs. CPB-Off

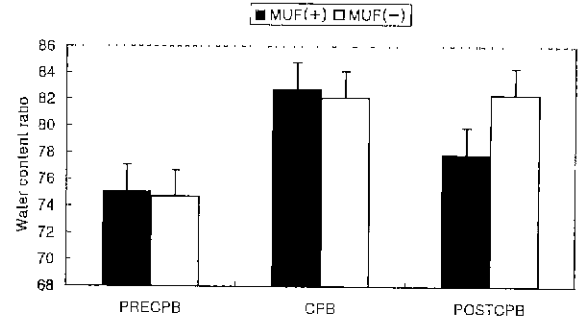


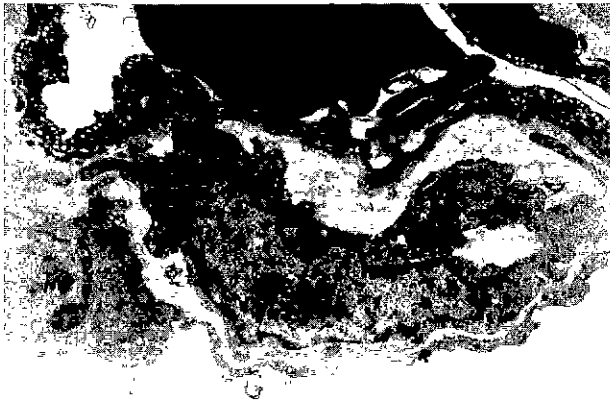
Fig. 3 Water content in the lung biopsy immediately after cardiopulmonary bypass(CPB) and 15 minutes later later with and without modified ultrafiltration(MUF)

각 통계적으로 의미있는 변화를 보였으며(P=0.0078, 0.0117), 대조군은 9.7±2.1, 7.3±1.8, 7.7±2.7 mg/dL 의 변화를 보였다.(P=0.0679, 0.4652) (Fig. 2). 혈중 총 단백질의 농도 변화는 초여과군에서 각각 4.3±0.9, 3.1±1.5, 4.1±1.6 mg/dL 으로서 초여과법 시행 전 후의 변화는 통계적으로 유의했고 (P=0.0280), 대조군은 5.2± 0.6, 4.8±1.8, 4.4±1.2 mg/dL 의 변화를 보였다. 혈중 알부민의 농도는 초여과군에서 1.9±0.5, 1.4±0.7, 1.8±0.8 mg/dL 의 변화를, 대조군에서 2.1±0.2, 1.6±0.4, 1.6±0.3 mg/dL 변화를 보였으며 역시 초여과법의 시행이 혈중 알부민의 농도에 통계적으로 유의한 증가를 가져왔다(P=0.0277). 폐조직의 수분 함유량은 초여과 시행 군에서 수술전 75.1±8.6, 인공심폐기 정지 직후 82.8± 6.0, 변형 초여과 관류 완료 후 77.88% 의 변화를 보였고, 대조군에서는 각각 74.7±4.9, 82.1±5.9, 82.3±5.1 %의 변화를 보였으나, 수분 함유량의 변화 및 대조군과의 비교에서 통계적 유의성은 없었다(Fig. 3) 폐조직의 구조적 변화는 인공 심폐기 작동 전의 소견을 대조군으로 하여 심폐기 정지 후의 변화와 다시 변형 초여과 직 후의 변화의 정도를 비교하였다(Table. 2). 폐혈관 내피세포와 막성 폐세포의 융합 기저막 층(fused basement membrane)에서 대조군(Fig. 4). 과 비교하여 심폐기 정지 후에 상당한 부종들이 관찰되었으나(Fig. 5). 초여과 후에는 부종의 정도가 감소하였다(Fig. 6-A). 한편 폐혈관 내피 세포의 미토콘드리아에서도 심폐기 정지 후 부종이 심해졌다(Fig. 5). 초여과 후에 다시 줄어 드는 변화를 보였으나, 크리스티의 파괴성 변화와 막성 파괴 성향은 초여과 후에 심화되게 관찰되었고(Fig 6-B). 세포질 내의 소체의 팽창과 공포화 현상도 심폐기 가동 후 발생하여 초여과 후에 더 심화되게 관찰되었다 (Fig. 6-B). 막성 폐세포에서는 그다지 큰 변화를 보이지 않았으며, 과립성 폐세포에서는 미토

Table 2. Microscopic comparison of pre-pump, post-pump, and post-modified ultrafiltration

	pre-CPB	post-CPB	post-MUF
<b>Endothelial cell</b>			
Swelling	0	+++	++
Vascular degeneration	0	++	-+~++
BM swelling	0	+++	+~0
<b>Membranous pneumocyte</b>			
Swelling	0	0~+	0~+
Vascular degeneration	0~+	-~++	+~++
<b>Granular pneumocyte</b>			
<b>Mitochondria</b>			
Swilling	0	++-+-+	0~+
Christae destructive change	0	0~+	+~++
Membranous destruction	0	0	++~+++
<b>Cytoplasm</b>			
ER dispensions	0	++	++~+++
Vacuolization	0	++~++-	+~+++
<b>PMN</b>			
Increment of number	0-+	+~++	-+~+
Disintegration	0	+~++	+++
Degranulation	0	+~+++	+++

0; rarely observed, +; infrequently or mildly observed ++; some or moderately observed, +++; frequently or severely observed, BM; basement membrane, ER, endoplasmic reticulum, PMN; polymorphonuclear leukocyte



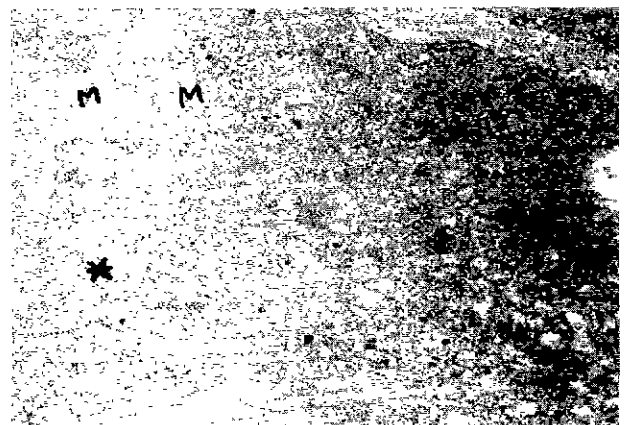
**Fig. 4** Prepump lung biopsy specimens(H&E ×14,400)  
 E; Endothelial cell, MP; Membranous pneumocyte, R; Red blood cell.  
 The space indicated by the arrow → ← . Fused basement membrane.

콘드리아의 변화를 모든 처치군에서 관찰 할 수 있었다(Fig. 7). 폐조직 내의 백혈구는 심폐기 작동 후에 그 수에 있어서 증가하였으며 백혈구의 괴변(disintegration), 탈과립 정도도 심폐기 작동 후 및 초여과 후에 증가한 소견을 보였다(Fig. 8).

### 고 찰

개심술에서 이용되는 초여과법(ultrafiltration)의 잇점은, 인공 심폐기 운용 시의 단점인 혈액 회석과 염증 반응에 의한 체내 수분 축적 및 이로 인한 조직의 부종현상을 방지함과 함께 혈중 혈색소의 농도를 혈액제제의 투여 없이 높일 수 있는 점으로 요약할 수 있다<sup>12)</sup>. 특히 인공 심폐기의 정지 후에, 환자의 체내 혈액을 포함하여 여과 시키는 변형 초여과법(modified ultrafiltration)은 보다 효과적인 여과로 인하여 전 체수분의 감소와 C3a, C5a, interleukin-8, tumor necrosis factor 등의 염증 매개체들을 제거시키는 것으로 밝혀져서 개심술 후 심 폐 기능의 향상에 매우 유용하다고 보고하고 있다<sup>2,6-9)</sup>.

이러한 변형 초여과법의 임상에서의 유용성은, 상대적으로 혈액 회석의 영향을 더 받는 신생아 등 소아의 경우, 특히 높은 것으로 보고되었다<sup>3,8,10)</sup>. 본 인공 심폐기를 이용한 동물실험에서도 열음 식염수에 의한 국소 냉각등 혈액 회석의 가능성이 많고 수혈 등이 여의치 않은 실험 조건에서 변형 초여과법은 효과적인 혈색소 및 혈중 단백질 성분의 농축을 가져왔으며 이는 특히 염증 반응이 더 심한 것으로 알려진 동물 실험의 인공 심폐기 모델에 도움을 주리라 생각된다. 한편 인공심폐기의 작동 후의 폐기능 저하 현상은 펌프-폐 증후군(pump lung syndrome)으로 일컬어지며, 이는 수술 후



**Fig. 5** Post-pump lung biopsy specimens(H&E ×14,400).  
 Box: H&E ×56,000  
 The fused basement membrane space indicated by the arrows, was expanded compared to the Fig. 4. The endothelial cell shows the swelling of cytoplasm(\*) and mitochondria(M).

산소화의 감소, 폐저항의 증가 등의 임상 관찰 소견 및 폐 세포 간질에서의 부종, 내피세포와 폐세포의 팽창, 백혈구의 응집 등 조직 생검을 통한 연구 등에서 밝혀져 왔다<sup>11-15)</sup>.

성인 호흡곤란 증후군(Adult respiratory distress syndrome)과 구분이 안되는 이러한 인공심폐기로 인한 폐손상 기전으로는 백혈구가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

Friedman 등은 인공심폐기 가동시, 폐 순환 후 좌-우 심방의 혈중 농도를 비교 하여 백혈구와 혈소판의 감소가 관찰된 보고에 의해 폐 조직에서 백혈구의 포획이 이루어 짐을 주장하였고<sup>11)</sup>, Rarliff 또한, 인공 심폐기 작동 후 폐 조직의 현미경적 소견에서 백혈구의 격리가 관찰되며 그 수 및 변형 정도가 폐 세포의 손상 정도와 일치 함을 관찰 하였다<sup>13)</sup>.

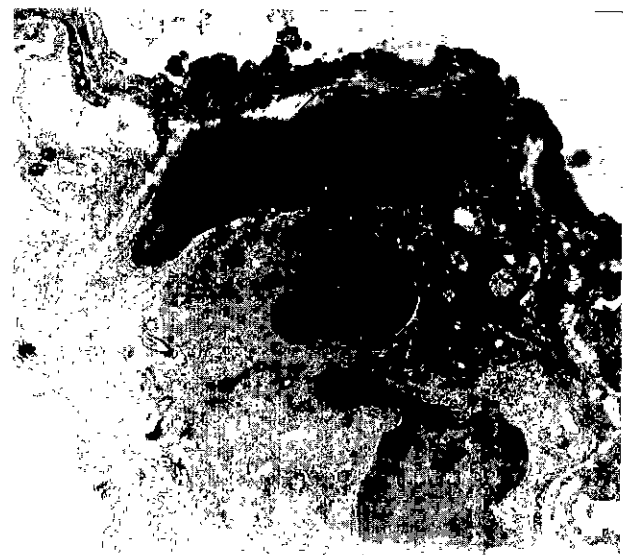


**Fig. 6.** Post-modified ultrafiltration lung biopsy specimens. (A, H&E  $\times 4,400$ . B, H&E  $\times 27,000$ )  
A, The expansion of fused basement membrane space (indicated by the arrows) and the swelling of cytoplasm(+) were lessened, compared to the Fig. 5.  
B, The destructive change of mitochondria(M) and marked swelling and vacuolation of endoplasmic reticulum(ER).



**Fig. 7** Mitochondrial change of Granular Pneumocyte in the lung biopsy specimens of post-modified ultrafiltration. (H&E  $\times 42,000$ )

Dreyer 등은 인공심폐기 작동 후 백혈구의 폐 격리 및 백혈구를 매개로 한 CD18 의존성 기전에 의한 폐 기능의 저하를 보고하였고<sup>14)</sup>, Royston 은 폐의 재관류 후의 백혈구 격리(scquestration)와 이에 연관된 지질 과산화 생성물(Lipid peroxidation products)의 증가를 반영하는 내피세포막의 손상을 기점으로 설명하고 있다<sup>16)</sup>, 이처럼 활성화된 변형 백혈구의 기능 및 미세혈관으로의 연변추향(margination)의 증가 등이 폐기능 저하의 주된 원인으로 주장되었으며<sup>4,17-19)</sup>, 이러한 이론에 근거하여 백혈구 여과기(leukocyte filter)를 이용했을 때, 인공 심폐기에 의한 폐 부종의 정도를 감소시키고 가스 교환을 호전시키거나<sup>4,5)</sup> 폐의 재관류 손상을 줄였다는 보고들이 있다<sup>20)</sup>. 실제 임상에서 변형 초여과법의 사용은 대동맥에서 혈액을 받아 여과 후 농축된 혈액을 우심방 등 폐 혈류로 직접 빠른 시간안에 주입이 되는 방법을 사용하는데, 혈류역학적 결과에 대한 보고들은 폐 기능의 향상으로 대부분 나타났으며 그 이유의 가능한 설명으로 폐 수분의 감소



**Fig. 8** Disintegration(+) and degranulation seen in polymorphonuclear leukocyte in the lung biopsy specimens of post-modified ultrafiltration( H&E  $\times 10,000$ )

및 교질 삼투압의 증가에 의한 폐 부종의 감소, 혈관의 투과성을 증가시키는 염증반응 매개체의 초여과에 의한 감소가 산화혈에 의한 폐동맥 이완효과 등을 들 수 있다<sup>13,8)</sup>. 본 실험에서도 통계적으로 유의하진 않았으나, 변형 초여과 군에서 폐 수분의 감소가 나타났고(Fig. 3). 현미경 관찰상에서도 인공 심폐기 작동 후 심한 부종이 관찰되었으나, 변형 초여과 후에 내피 세포의 여러 부위에서 부종이 급격히

감소한 것이 확인되었다(Fig. 6). 한편 앞에 언급한 백혈구의 폐 격리에 의한 폐 손상의 이론과 활성화된 백혈구를 폐에서 흡수하는 기능이 오히려 심장 등 다른 장기의 염증성 반응의 진행을 막는 효과가 있다는 주장<sup>2)</sup> 고려할 때, 변형 초여과시 농축되어 짧은 시간동안 폐순환으로 들어가는 혈액에 포함된 백혈구의 폐에 대한 영향이 어떠한지를, 변형 초여과 전 후의 폐 조직에서 관찰된 구조적 변화가 반영할 수 있으리라 생각된다. 저자들이 관찰한 바로는 폐포의 내포 세포에서 주된변화가 보였는데 융합 기저막층과 미토콘드리아에서의 부종은 변형 초여과 후에 급격히 감소하였으나, 미토콘드리아의 손상은 인공 심폐기 후에는 별로 없었으나 변형 초여과 후에 심화 되었는데 이를 인공심폐기 작동 시 받은 손상이 부종이 급격히 빠지면서 심화되어 나타났는지, 변형 초여과법(혹은 이로 인한 활성화 백혈구의 증가)때문인지는 단정할 수 없었다. 막성 폐세포의 변형은 별로 관찰되지 않았고 백혈구의 변형, 특히 폐 손상의 원인으로 관찰되는 것 중 중요하게 간주되는 탈과립 정도도 변형 초여과법 전 후에 크게 달라 보이지 않았다. 따라서 변형초여과법의 사용으로 인한 폐 조직에서의 효과는 대피세포의 미토콘드리아내의 변형의 심화 소견 외에는 손상의 심화 소견을 발견할 수 없었고, 뚜렷한 부종의 감소 현상이, 그 원인은 급격한 수분 자체의 퇴출 및 염증성 반응 매개물의 여과 감소로 인한 기저막 투과성의 감소에 기인했으리라 생각되지만, 폐기능 향상에 주요했으리라 사료된다. 또한 변형 초여과법을 사용할 때 백혈구 여과기를 같이 사용하여 활성화된 백혈구의 폐순환으로의 유입을 억제 하는 경우 어떠한 효과를보일 지는 향후 더 연구할 수 있는 과제라고 생각된다.

## 결 론

인공 심폐기를 이용한 잠건의 심장 이식 실험에서 인공심폐기 작동 후 변형 초여과법을 시행한 군과 시행하지 않은 대조군을 비교하였는데, 변형 초여과 군에서 혈중 혈색소 농도는 수술전, 심폐기 정지 직후, 그리고 10~15 분간의 초여과 완료 직후에 각각 통계적으로 의미있는 변화를 보였고, 혈중 총 단백질 및 혈중 알부민 농도의 변화는 초여과법 시행 전 후에 통계적으로 유의한 증가를 보여, 인공 심폐기를 이용한 동물실험에서 변형 초여과법의 시행이 혈액 농축 및 혈액 삼투압 유지에 유효할 수 있음을 알았다. 폐조직의 수분 함유량도 인공심폐기 정지 직후 증가하였다가 초여과 완료 후 감소하는 변화를 보였고, 폐조직의 미세 구조의 관찰에서도 폐포의 내포세포에서 융합 기저막층과 미토콘드리아에서의 부종이 심폐기 정지 후에는 심했으나 변형 초여과 후에 급격히 감소 하는 소견을 보여, 기체혈액접촉(air-blood

contact) 부위등 미세 폐조직의 기능 호전에 긍정적으로 작용하리라 생각되었다. 한편 미토콘드리아의 변형은 초여과 후에 심화되게 관찰되었고, 세포질 내 소체의 팽창과 공포화 현상도 심폐기 가동 후 발생하여 초여과 후에 더 심화되게 관찰되었으며, 폐조직 내의 백혈구는 심폐기 작동 후에 그 수에 있어서 증가하였고 백혈구의 괴변, 탈과립 정도도 심폐기 작동 후 및 초여과 후에 증가한 소견을 보였는데 이러한 미세구조의 변화들이 실제 폐기능에 어느정도 나쁜 영향을 주는지는 단정할 수 없었으며 향후 좀더 발전된 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

## 참 고 문 헌

1. Ungerleider RM. *Effects of cardiopulmonary bypass and use of modified ultrafiltration.* Ann Thorac Surg 1998;65:S35-9.
2. Daggert CW, Lodge AJ, Scarborough JE, Chai PJ, Jagers J, Ungerleider RM. *Modified ultrafiltration versus conventional ultrafiltration: A randomized prospective study in neonatal piglets.* J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:336-42.
3. Davies MJ, Nguyen K, Gaynor JW, Elliott MJ. *Modified ultrafiltration improves left ventricular systolic function in infants after cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:361-70.
4. Johnson D, Thomson D, Hurst T, et al. *Neutrophil-mediated acute lung injury after extracorporeal perfusion* J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:1193-202.
5. Walpoth BH, Ampert T, Schmid R, et al. *Hemofiltration during cardiopulmonary bypass: quality assessment of hemocoagulated blood.* Thorac Cardiovasc Surg 1994;42:162-69.
6. Millar AB, Armstrong L, Linden JV, et al. *Cytokine production and hemofiltration in children under going cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1993;56:1499-502.
7. Andreasson S, Gothberg S, Berggren H, Bengtsson A, Eriksson E, Risberg B. *Hemofiltration modifies complement activation after extracorporeal circulation in infants.* Ann Thorac Surg 1993;56:1515-17.
8. Elliott MJ. *Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations.* Ann Thorac Surg 1993;56:1518-22.
9. Wang MJ, Chiu IS, Hsu CM, et al. *Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations.* Ann Thorac Surg 1996;61:651-6.
10. 전태국, 박표원, 최용수, 등. 소아 개심술에 있어서 변형 초여과법의 효과. 대흉외지 1997;30:591-7.
11. Friedman M, Sellke FW, Wang SY, Weintraub RM, Johnson RG. *Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass.* Circulation 1994;90 [II]:II-262-8.

12. Asada S, Yamaguchi M. *Fine structural change in the lung following cardiopulmonary bypass. Its relationship to early postoperative course.* Chest 1971;59:478-83
13. Raliff NB, Young WG, Hackel DB, Mikat E, Wilson JW, Durham. *Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. An ultrastructural study.* J Thorac Cardiovasc Surg 1973;65:425-32.
14. Dreyer WJ, Michael LH, Millman EE, et al. *Neutrophil sequestration and pulmonary dysfunction in a canine model of open heart surgery with cardiopulmonary bypass. Evidence for a CD18-dependent mechanism.* Circulation 1995;92:2276-83.
15. Butler J, Pillai R, Rocker GM, et al. *Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor.* J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:25-30.
16. Royston D, Fleming JS, Desai JB, Westaby S, Taylor KM. *Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations: evidence for free radical generation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1986;91:759-66.
17. Glu YJ, Van Oevelen W, Banstra P, de Haan J, Wildevuur CRH. *Leukocyte activation with increased expression of CR3 receptors during cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1992;53:639-43.
18. Cavarocchi NC, England MD, Schaff HV, et al. *Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass: correlation with complement activation.* Circulation 1986;74(Suppl):I30-3.
19. Rinaldo JE. *Mediation of ARDS by leukocytes.* Chest 1986;89:590-3.
20. Halldorsson A, Kronon M, Allen BS, et al. *Controlled reperfusion after lung ischemia: Implications for improved function after lung transplantation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:415-25



**=국문초록=**

**배경:** 체외순환 후의 부종현상 및 이에 따른 여러 장기의 기능 저하를 방지하기 위하여, 최근에 체외 순환 이탈 후 환자의 혈액을 짧은 시간에 관류하여 여과해 주는 변형 초여과법의 사용이 늘고 있다. 이에 대한 긍정적인 임상결과들의 보고도 있으나, 다른 한편 체외 순환 후 염증반응을 포함한 폐손상의 기전에 혈구 성분

의 영향이 보고되고 있는 바, 변형 초여과법의 효과, 특히 폐 조직에 대한 영향을 밝혀 보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 몸무게 15 에서 22 Kg(평균  $16.5 \pm 0.5$ )의 16 쌍의 잡견을 이용한 정소성 심장이식 실험에서, 통상적인 인공심폐기 작동군과 인공심폐기 작동 후 변형 초여과 관류를 시행한 군으로 무작위 구분하였다. 변형초여과법은 체외순환 정지 후에 대동맥관에서 나온 혈류를 Roller pump를 거쳐 Amicon Diafilter 초여과관에 150 mL/m 정도의 속도로 10~15 분 정도 관류시켜 정맥관을 통하여 우심방에 직접 주입하였다. 혈액 채취 및 폐생검은 심폐기 시작 전과 정지 직후, 그리고 변형초여과 시행 군은 초여과 완료 직후에, 대조군은 심폐기 정지 10~15 분 후에 각각 시행하였다. 혈류역학 측정요소는 동맥압, 우심방압, 좌심방압 등 이었으며, 혈액 검사 항목은 동맥혈 가스분석, 혈색소 농도, 헤마토크릿, 백혈구 수, 혈소판 수, 혈중 단백질 성분, 알부민 성분 등 이었다. 폐 생검 조직으로는 냉동 건조법을 이용한 수분 함유량을 측정하였고, 광학 및 전자현미경으로 관찰을 하였다.

**결과:** 변형 초여과 군에서 혈중 혈색소 농도는 수술전  $10.3 \pm 1.7$  mg/dL, 심폐기 정지 직후  $6.3 \pm 1.7$  mg/dL, 초여과 직후는  $8.3 \pm 2.8$  mg/dL의 변화를( $P=0.0078, 0.0117$ ), 혈중 총 단백질의 농도 변화는  $4.3 \pm 0.9, 3.1 \pm 1.5, 4.1 \pm 1.6$  mg/dL, 혈중 알부민의 농도는  $1.9 \pm 0.5, 1.4 \pm 0.7, 1.8 \pm 0.8$  mg/dL로서, 각각 초여과법의 시행 전후에 유의한 증가를 가져왔고( $P=0.0280, 0.0277$ ), 폐조직의 수분 함유량의 변화는 수술전  $75.1 \pm 8.6\%$ , 심폐기 정지 직후  $82.8 \pm 6.0\%$ , 초여과 직후  $77.88\%$ 를 보인 반면, 대조군에서는 각각  $74.7 \pm 4.9, 82.1 \pm 5.9, 82.3 \pm 5.1\%$ 의 변화를 보였다. 미세 구조의 관찰에서, 폐포의 내포세포의 융합 기저막층과 미토콘드리아에서의 부종은 변형 초여과 후에 급격히 감소 하였으나, 미토콘드리아내 크리스티의 파괴성 변화와 막성 파괴 성향이 초여과 후에 심화되게 관찰되었고, 세포질 내 소체의 팽창과 공포화 현상도 심폐기 작동 후 발생하여 초여과 후에 더 심화되게 관찰되었다. 폐조직 내의 백혈구는 심폐기 작동 후에 그 수에 있어서 증가하였으며 백혈구의 괴변, 탈과립 정도도 심폐기 작동 후 및 초여과 후에 증가한 소견을 보였다. **결론:** 변형 초여과법은 인공 심폐기 후의 혈색소 농도 및 혈중 단백질 농도의 복원에 효과가 있었으며 변형 초여과 관류후 폐의 미세 조직내에서 부종의 급격한 감소 등을 관찰 할 수 있었다.

- 중심단어:** 1. 변형 초여과법  
2. 체외 순환법  
3. 폐조직