

충전용 농축적혈구의 세척 및 체외순환로의 전순환-초여과법이 개심수술에 의한 사이토카인 형성에 미치는 영향

전 태 국* · 노 준 량**

= Abstract =

The Effects of Packed Red Blood Cell Washing and Circuit Precirculation-Ultrafiltration on the Production of Cytokines by Open Heart Surgery

Tae-Gook Jun, M.D.*; Joon Ryang Rho, M.D.**

Background: The washing of packed red blood cells could remove pro-inflammatory mediators, cell debris, and micro-particles contained in packed red blood cells, and the precirculation-ultrafiltration (recirculation and ultrafiltration of circuit itself before cardiopulmonary bypass) could attenuate the initial inflammatory reaction and remove the initial proinflammatory mediators. This study was performed to evaluate whether the washing of packed red blood cells and precirculation-ultrafiltration can reduce the production of cytokines that have an important role in myocardial reperfusion injury. This study investigated the effects of washing the packed red blood cells and precirculation-ultrafiltration on the production of cytokines during and after cardiopulmonary bypass and open heart surgery. **Material and Method:** Forty eight infants with VSD undergoing open heart surgery under cardiopulmonary bypass were randomized into control group (group C, n=12), washing group (group W, n=12), precirculation-ultrafiltration group (group F, n=12), and combined group(washing and precirculation-ultrafiltration, group WF, n=12). Blood samples were obtained before, during, and after the bypass to assess plasma level of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-8 (IL-8). **Results:** Expressions of TNF- α were significantly reduced in combined group (group WF) compared with group C, group W, and group F ($p<0.05$). Expression of IL-6 were significantly reduced in group W, group F, and group WF compared with group C ($p<0.05$), but similar among group W, group F, and group WF ($p=0.053$). Expression of IL-8 were reduced in group W and group WF compared with

*성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Samsung Seoul Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine

**서울대학교 의과대학 흉부외과학 교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University College of Medicine

† 본 연구는 2000년도 한국학술진흥재단의 신진교수연구지원 연구비(KRF-2000-003-F00180) 지원으로 수행되었음.

‡ 본 연구는 2001년도 삼성전자 부설 삼성생명과학연구소 연구비(C-A1-046-1) 일부 보조로 수행되었음.

논문접수일 : 2002년 3월 7일 심사통과일 : 2002년 4월 4일

책임저자 : 전태국(135-710) 서울특별시 강남구 일원동 50번지, 삼성서울병원 흉부외과. (Tel) 02-3410-3484, (Fax) 02-3410-0089

E-mail : tgiun@smc.samsung.co.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

group C ($p<0.05$), but similar among group W, group F, and group WF ($p=0.067$).

Conclusion: In conclusion, the washing of packed red blood cells and precirculation-ultrafiltration blunted the increase of TNF- α , IL-6, and IL-8 during and after open heart surgery with cardiopulmonary bypass. However, the clinical benefits of these treatments remains unproven.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2002;35:199-208)

- Key Words:**
1. Cardiopulmonary bypass
 2. Cytokines
 3. Blood cells
 4. Ultrafiltration

서 론

심장수술을 시행하는데 있어서 체외순환(cardiopulmonary bypass)의 운용은 필수적인 요소로서 적절한 체외순환의 운용과 이에 따른 합병증 예방은 수술 결과 및 수술 후 관리에 중대한 영향을 미친다. 체외순환이 고안된 아래로 체외순환 회로와 산화기의 재질 및 크기 등이 눈부신 발전을 거듭하여 성인과 체중이 큰 소아에서는 다른 혈액을 사용하지 않고 체외순환을 시행할 수 있으나, 체중이 적은 소아, 영유아 및 신생아에 있어서는 심한 혈액희석으로 인한 합병증을 방지하기 위하여 체외순환로 충전시부터 혈액을 사용하고 있다. 일반적으로 혈액에 의하여 보관된 혈액은 구연산-인산-포도당(citrate-phosphate-dextrose, CDP)을 항응고제로 사용하는데 구연산에 의하여 혈액의 수소이온농도지수(pH)가 7.20 정도로 감소되고, 보관 기간이 장기간 지속됨에 따라서 유산(lactate)이 축적되어 혈액의 수소이온농도지수(pH)는 더욱 감소하게 된다. 또한 보관 기간이 길어짐에 따라 적혈구 세포막의 안전성이 파괴되고 용해되어, 세포내 포타시움, 유리 혈색소(free hemoglobin), 유리 산소, 아데노신이인산(ADP, adenosine diphosphate) 등이 혈장에 유리된다¹⁾. 또한 저장된 혈액에는 둔거치상 적혈구(crenated red cells), 적혈구 영상(red cell ghosts), 구상 적혈구(spherocytes), 변성된(degenerated) 백혈구, 혈소판 응집체(platelet aggregates), 섬유소 세사(fibrin filaments), 지방 및 단백 미세립자 (microparticles) 등이 포함되어 있다²⁾. 농축적혈구는 전혈로부터 혈장을 제거하여 만들지만 실제적으로 농축적혈구 1 unit에 혈장이 60~90 ml 정도 남아 있어 대부분의 백혈구, 혈소판 파편부스러기(debris) 및 상기한 각종 손상된 세포 및 미립자들이 남아 있다³⁾. 따라서 체외순환로 충전시 저장된 농축적혈구를 충전시키는 경우 혈액에 포함된 상기한 여러가지 염증반응 전구 물질들과 각종 손상된 세포 및 미립자 들에 의하여 수술시 체외순환에 의한 염증반응이 가속화 될 수 있다.

또한 체외순환에 의한 염증반응은 체외순환로 충전액으로

사용되는 혈액이 체외순환로에 노출 되면서부터 보체폭포(complement cascade), 응고폭포(coagulation cascade), 섬유용해폭포(fibrinolytic cascade), 칼리크레인폭포(kallikrein cascade), 백혈구, 혈소판 등의 활성화로 시작되며, 유리 산소(oxygen free radicals), 혈소판 활성인자(platelet activating factor), 아라키도닉산 대사물질, NO 가스 및 엔도텔린(endothelin) 등에 의해 매개되어 이루어진다⁴⁾. 이중 특히 활성보체(C3a, C5a)에 의한 매개가 중요시 되고 있으며, 최근 연구에서는 체외순환시 염증반응의 매개체로서 tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1(IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) 등의 각종 사이토카인 및 백혈구 엘라스티제(leukocyte elastase) 등의 역할이 강조되고 있다^{5,6)}.

본 연구자는 체외순환시 체외순환 충전액 및 체외순환로 자체에 의한 염증반응을 억제하는 방법으로서, 체외순환 충전액으로 사용되는 농축적혈구를 개심술시 널리 상용되는 혈구회수기를 사용하여 세척한 뒤 체외순환로에 충전하는 방법(적혈구세척법)과 체외순환전에 충전된 체외순환로 자체를 전순환 시킨 후 초여과법을 적용하는 방법(전순환-초여과법)을 적용하고자 하였다. 적혈구 세척법은 체외순환로 충전시 저장된 농축적혈구를 충전시키는 경우 상기한 바와 같이 농축적혈구 혈액에 포함된 여러가지 염증반응 전구 물질들과 각종 손상된 세포 및 미립자 들이 포함되어 있기 때문에, 이들을 혜파린 용액으로 세척하여 충전하는 경우 체외순환시 이들로 인한 염증 반응 가속을 억제할 수 있다. 전순환-초여과법의 사용은 체외순환전에 체외순환로를 전순환 시켜 체외순환로에 의한 초기 염증 반응을 야기함으로써 실제 체외순환시 체외순환로에 의한 염증반응을 둔화시키고⁷⁾, 또한 초여과법을 사용하여 초기에 형성된 염증 매개체들을 제거함으로써^{5,8)} 체외순환시 형성되는 염증반응을 억제할 수 있다. 본 연구자는 실제 임상 환자를 대상으로 상기 방법들을 적용함으로써 상기 방법들이 수술하는 동안 형성되는 염증반응 매개체중 허혈후 재관류 손상에 주요 인자로 작용하는 사이토카인들의 형성에 어떠한 영향을 미치는 가에 대한 평가를

Table 1. Patients profiles

Group C	Group W	Group F	Group WF	p value**	
(n=12)	(n=12)	(n=12)	(n=12)		
Age(months)	5.5±1.4	5.9±1.9	5.3±2.2	5.9±1.8	0.459
Weight(kg)	6.5±1.7	6.8±1.9	6.3±1.6	6.9±1.5	0.533
CPB time(min)	84±25	78±23	85±22	83±19	0.449
ACC time(min)	58±19	52±16	54±21	57±23	0.220

*ACC, aortic cross clamping; C, control; CPB, cardiopulmonary bypass; F, precirculation-ultrafiltration; W, washing; WF, combined(washing and precirculation-ultrafiltration)

**repeated measure ANOVA test

시행하여 상기 방법들의 유용성 여부를 판별하고자 하였다.

대상 및 방법

가) 대상 환자군 선택

삼성의료원 흉부외과에서 개심술을 시행받은 환아를 대상으로 하였다. 대상환자의 진단은 심실증격결손증으로 제한하였고, 체중 5~8kg로 제한하였다. 재수술을 받는 환자, 술전 항응고제 및 스테로이드 등을 복용한 환자, 응급수술이 필요한 경우, 술후 심기능의 약화로 저심박출증을 나타내는 환자, 간질환, 신장질환 등이 동반된 환자 등은 연구에서 제외하였다. 선정된 환자는 수술 당일 아침 무작위로 대조군(C군, control, n=12), 적혈구 세척군(W군, Washing, n=12), 전순환-초여과군(F군, Precirculation-ultrafiltration, n=12), 혼합군(WF군, Washing and Precirculation-ultrafiltration, n=12)으로 나누어 연구를 진행하였다. 대상 환자들의 체중, 나이, 수술시 체외순환 시간, 대동맥 차단 시간, 수술전후 수축기 혈압의 변화, 수술전후 적혈구용적율(hematocrit)의 변화 등에는 각 군간 차이가 없었다(Table 1, Fig. 1).

나) 체외순환법, 수술 및 수술후 관리

수술시 모든 환자에서 중등도 저체온법을 이용한 체외순환을 시행하였으며, 최저 비인두(nasopharyngeal) 온도는 25도 이상으로 유지 하였다. 체외순환은 롤러펌프(roller pump, Sarns 9000, USA)를 이용한 비박동성 혈류(nonpulsatile flow)로 관류하였고, 산화기는 막성산화기(Terumo CAPRIDX-SS10, Japan)를 사용하였다. 기본적인 체외순환로 충전액은 농축 적혈구(W군과 WF군에서는 세척된 농축적혈구) 100ml, lactated Ringer's solution 250ml, 15% 만니톨 6ml/kg, 20% 알부민(albumin) 50~100ml 등을 사용하여 충전액 양을 450~500ml로 하였으며, 또한 충전액에 솔루메드롤(solumedrol 30ml/kg)과 헤파린 (100unit/100ml)을 주입하였다. 체외순환시 관류량은 정상체온인 경우에는 120ml/kg 이상, 중저체온인 경우에는 100ml/kg 이상으로 유지하였다. 항응고제의 주입은 체외순환

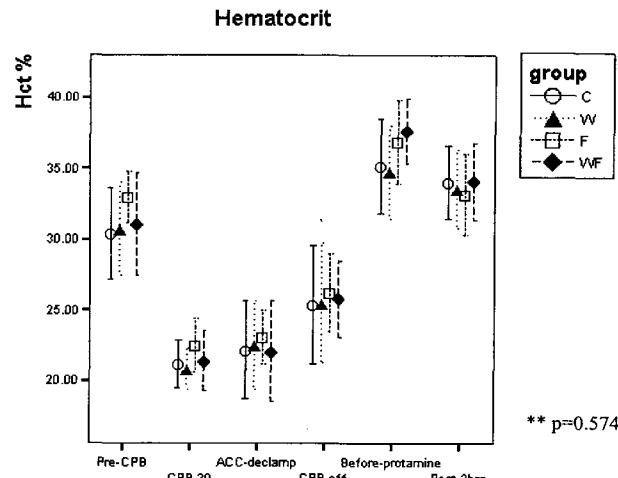


Fig. 1. Changes in hematocrit before, during, and after cardiopulmonary bypass. There were no significant differences among the groups.

*C, control group(n=12); W, washing group(n=12); F, precirculation-ultrafiltration group(n=12);

WF, combined(washing and precirculation-ultrafiltration) group(n=12); ACC, aorta cross clamping; CPB, cardiopulmonary bypass; Hct, hematocrit; Post, postoperative

**repeated measure ANOVA test

전에 헤파린/heparin(heparin)을 300unit(3mg)/kg정주하였으며 1시간 간격으로 활성응고시간(ACT, activated clotting time)을 측정하면서 필요시 헤파린을 추가로 정주하여 활성응고시간을 400 초 이상으로 유지하였다. 체외순환 종료후 프로타민(protamine) 3.9mg/kg를 정주하여 환원시켰으며 활성응고시간을 측정하여 필요시 프로타민을 추가로 정주하였다. 심근 보호는 냉혈성 심정지액(cold oxygenated blood cardioplegic solution)을 20 분 간격으로 주입하였다. 대동맥 차단경자 제거 후 체온을 올리면서 기존 초여과법(체외순환중 체외순환로 중간에 초여과기를 설치하여 초여과법 적용, conventional ultrafiltration)을 시행하였으며, 체외순환 정지 후 변형 초여과법(체외순환 정지후 환자에게 초여과법 적용, modified ultrafiltration)을 시행하였다. 체외순환시 적혈구용적률은 22~28%를 유지하였으며, 변형 초여과법 후 적혈구용적률은 33~35%를 유지하였다. 체외순환 이탈시 소량의 변력성 약제(dopamine 3~5ug/kg/min) 및 혈관확장제(nitroglycerin 0.5ug/kg/min)를 주입하였다.

다) 농축 적혈구 세척

W군과 WF군에서는 체외순환로 충전액으로 사용되는 농축적혈구를 개심술시 보조 장비로 사용하는 혈구회수기(cell saver, AT1000, USA)를 사용하여 세척하였다. 세척시 사용되는 용액의 헤파린의 농도는 1000 unit/liter로 조정하여, 세척 후 구조되는 혈액에 과도한 헤파린이 섞이지 않도록 하였다.

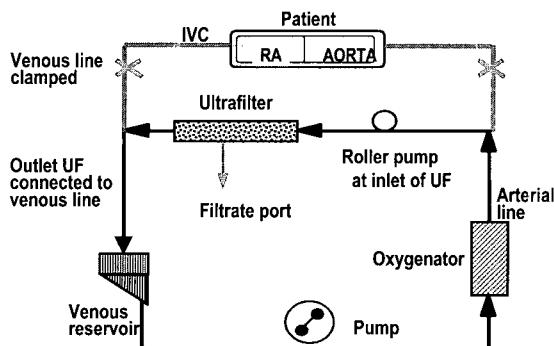


Fig. 2. Precirculation-ultrafiltration and placement of ultrafilter in cardiopulmonary bypass (CPB) circuit.

*IVC, inferior vena cava; RA, right atrium; UF, ultrafilter

라) 체외순환전 전순환-초여과법

체외순환로가 충전되면 체외순환로 자체를 10분간 순환시킨 후 초여과법을 적용하였다(F군, WF군). 초여과법을 위한 회로는 Fig. 2와 같다. 초여과기는 Gambro (FH 20EH, USA)를 사용하였으며, 초여과기를 통한 혈류 속도는 분당, 100~150ml가 되도록 하였으며, 여과된 용액이 300ml가 될 때 까지 초여과법을 적용하였다. 여과기 출구에 흡입기를 적용하지는 않았다. 초여과법 적용 시 충전액이 부족한 경우에는 lactated Ringer's solution을 보충하여 충전액의 용량(450~500ml)을 유지하였다.

마) 혈액채취 간격 및 위치

- T1 : 체외순환전 혈액 채취는 마취후 중심정맥관을 통하여 채취하였다.
T2 : 체외순환 관류 30분 경과시 체외순환 회로 정맥관에서 채취하였다.
T3 : 대동맥 차단제거시 체외순환 회로 정맥관에서 채취하였다.
T4 : 체외순환 정지후, 변형초여과법 적용 전에 중심정맥관에서 채취하였다.
T5 : 변형초여과법 적용후 프로타민(protamine)을 주기전에 중심정맥관에서 채취하였다.
T6 : 중환자실 도착한 후로부터 3시간 경과시 중심정맥관을 통하여 채취하였다.
Ta : 체외순환로 충전후 자체순환전에 회로정맥관에서 채취하였다.
Tb : 체외순환로 자체순환후 초여과법을 적용한 뒤에 회로정맥관에서 채취하였다.

바) 혈액분석

채취된 혈액은 tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6

(IL-6), interleukin-8 (IL-8) 등의 측정을 위하여 원심분리기를 이용하여 혈장을 분리한 뒤 영하 70도에서 냉동 보관하였다. 보관된 혈장의 검체의 갯수가 일정 수에 도달하면 녹여서 동시에 처리하였다. 혈액 분석은 SIGMA사(St. Louis, MO, USA)의 상품화 된 측정키트(kit)를 사용하였다. 분석 방법은 ELISA 방법으로서 일차 포획 항체(primary capture antibody)와 페록시다제 표지 특이 이차 항체(peroxidase labeled specific secondary antibody)를 이용한 샌드위치 효소 면역학적분석 기법(sandwich enzyme immunoassay technique)을 사용하였다.

사) 통계 처리

각각의 자료 처리는 SPSS 9.0 프로그램을 이용하여 시행하였다. 연속 변수의 평균치는 평균±표준 편차로 표시하였으며, 각 군에 대한 연속 변수의 통계분석은 ANOVA test를 시행하였다. 각군의 시간에 따른 변화에 대한 검증 및 분석은 GLM함수를 이용한 repeated measured ANOVA test를 실시하였다. 사후 검정으로 각군간의 유의한 차이여부 검증은 Duncan법을 사용하였으며, 각 구간에서 각군과의 차이 여부 검증은 one-way ANOVA test를 시행하였다. 각각의 통계적 유의 수준은 ' $p < 0.05$ '로 하였다.

결 과

가) Tumor necrosis factor- α (TNF- α)

각 군의 시간에 따른 TNF- α 의 변화는 Fig. 3, Table 2와 같다. TNF- α 의 변화는 체외순환 시작후 대동맥차단경자 제거시 까지 증가하여 유지되다가 프로타민 주입후 감소하였다. 전순환-초여과군(F군)과 혼합군(WF군)에서 체외순환로 충전후 자체순환전과 자체순환-초여과법을 적용한 뒤의 TNF- α 의 농도는 각각 차이가 없었다(F군, $5.6 \pm 3.7 \text{ pg/ml}$ vs, $4.9 \pm 4.1 \text{ pg/ml}$, $p=0.157$; WF군, $4.8 \pm 3.9 \text{ pg/ml}$ vs. $4.7 \pm 3.8 \text{ pg/ml}$, $p=0.393$). 시간에 따른 TNF- α 의 변화는 각군간 유의한 차이를 보였으며 ($p=0.001$), 세척법과 전순환-초여과법의 상호작용에 의한 영향을 보정한 경우에도 유의한 차이를 보였다($p=0.002$). 사후 검정(Duncan법)의 결과를 보면, TNF- α 의 변화는 대조군(C군), 세척군(W군), 전순환-초여과군(F군) 사이에서는 유의한 차이를 보이지 않았으며 ($p=0.264$), 혼합군(WF군)에서는 다른 군들에 비해 낮게 측정되었다($p<0.05$, Fig. 3). 구간별 차이를 보면(Table 2) 체외순환 정지시 혼합군(WF군)에서 다른 군들에 비해 의미 있게 낮게 측정되었으며($p=0.001$), 변형초여과법 시행후 프로타민 주입전 시점에서도 혼합군(WF군)에서 낮게 측정되었다($p=0.042$).

나) Interleukin-6(IL-6)

각 군의 시간에 따른 IL-6의 농도 변화는 Fig. 4, Table 3과

Table 2. Comparison in the plasma levels of tumor necrosis factor- α at the interval T1(pre-CPB), T4(CPB-off), and T5(before protamine).

	Pre-CPB (T1)	CPB-off (T4)	Before protamine(T5)	T4 - T1	T5 - T1
group C (n=12)	4.3±2.8	18.8±4.7	19.3±3.6	14.5±5.9	15.0±5.6
group W (n=12)	4.8±3.0	16.2±5.1 ^b	19.9±7.5	11.4±5.6	15.2±8.3
group F (n=12)	6.3±2.4	20.3±4.7	16.9±7.3	14.0±2.6	10.6±6.9
group WF (n=12)	5.3±3.0	9.3±4.1 ^{a,b,c}	14.4±3.8 ^a	4.1±4.6 ^{a,b,c}	9.1±3.5 ^{a,b}
p value**	0.388	0.001	0.020	0.001	0.042

*C, control; CPB, cardiopulmonary bypass; F, precirculation-ultrafiltration;

W, washing

WF, combined(washing and precirculation-ultrafiltration)

**one-way ANOVA test

a: p<0.05 compared with control group

b: p<0.05 compared with precirculation-ultrafiltration group

c: p< 0.05 compared with washing group

Table 3. Comparison in the plasma levels of interleukin-6 at the interval T1(pre-CPB), T4(CPB-off), and T5(before protamine).

	Pre-CPB(T1)	CPB-off(T4)	Before protamine(T5)	T4 - T1	T5 - T1
group C (n=12)	17.6±4.9	110.1±30.3	124.4±31.2	92.6±30.8	106.8±32.8
group W (n=12)	15.8±2.8	69.2±28.3 ^a	80.2±37.2 ^a	53.4±27.8 ^a	64.4±36.5 ^a
group F (n=12)	15.1±5.3	83.7±30.1	94.7±37.5	68.6±27.4 ^a	79.6±35.3 ^a
group WF (n=12)	16.1±4.9	72.8±34.1a	79.6±43.3 ^{a,b}	56.7±30.9 ^a	63.5±41.9 ^a
p value**	0.670	0.009	0.018	0.008	0.020

*C, control; CPB, cardiopulmonary bypass; F, precirculation-ultrafiltration;
W, washing

WF, combined(washing and precirculation-ultrafiltration)

**one-way ANOVA test

a: p<0.05 compared with control group

b: p<0.05 compared with precirculation-ultrafiltration group

같다. IL-6 농도의 변화는 체외순환후 서서히 증가하다가 대동맥차단 제거시 급격히 증가하였으며, 변형초여과법 적용 이후로는 큰 변화가 없었다. 전순환-초여과군(F군)과 세척-초여과군(WF군)에서 체외순환로 충전후 자체순환전과 자체순환-초여과법을 적용한 뒤의 IL-6의 농도는 각각 차이가 없었다(F군, 3.1±2.7pg/ml vs. 4.2±3.9pg/ml, p=0.340; WF군, 3.7±2.4pg/ml vs. 3.9±3.3pg/ml, p=0.631). 시간에 따른 IL-6의 농도 변화는 각군간 유의한 차이를 보였으며(p=0.001), 세척법과 전순환-초여과법의 상호작용에 의한 영향을 보정한 경우에도 유의한 차이를 보였다(p=0.015). 사후 검정(Duncan법)의 결과를 보면, IL-6의 변화는 세척군(W군), 전순환-초여과군(F군), 혼합군(WF군) 등의 각군 사이에서는 유의한 차이가 없었으나(p=0.053), 각군 모두 대조군(C군)에 비해서 낮게 측정되었다(p<0.05, Fig. 4). 구간별 차이를 보면(Table 3) 체외순환 정

Table 4. Comparison in the plasma levels of interleukin-8 at the interval T1(pre-CPB), T4(CPB-off), and T5(before protamine).

	Pre-CPB (T1)	CPB-off (T4)	Before protamine(T5)	T4 - T1	T5 - T1
group C (n=12)	43.2±6.5	93.9±27.6	113.7±34.7	50.6±30.3	70.5±37.1
group W (n=12)	40.2±7.3	64.8±18.6 ^a	87.2±30.9	24.6±16.3 ^a	47.0±26.9
group F (n=12)	42.3±6.1	77.7±31.4	93.4±40.9	35.4±32.7	51.2±41.4
group WF (n=12)	40.8±7.1	54.8±16.1 ^{a,b}	76.1±36.8	14±13.9 ^{a,b}	35.3±33.3
p value**	0.697	0.002	0.090	0.006	0.110

*C, control; CPB, cardiopulmonary bypass; F, precirculation-ultrafiltration;

W, washing

WF, combined(washing and precirculation-ultrafiltration)

**one-way ANOVA test

a: p<0.05 compared with control group

b: p<0.05 compared with precirculation-ultrafiltration group

Tumor necrosis factor - α

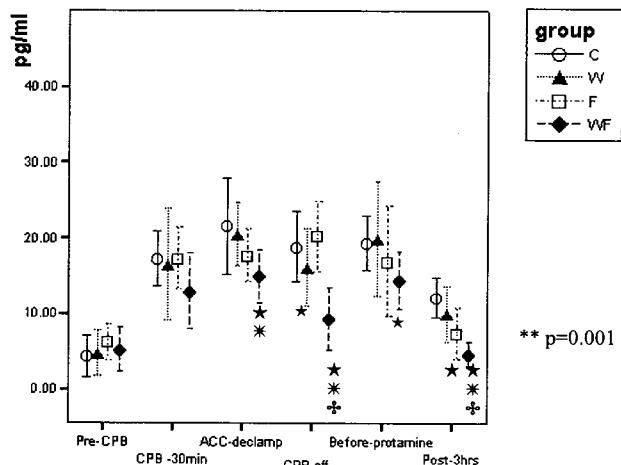


Fig. 3. Changes in the plasma level of tumor necrosis factor- α TNF- α . There were significant differences among the groups(group WF vs. group C, W, F)

*C, control group(n=12); W, washing group(n=12); F, precirculation-ultrafiltration group(n=12);

WF, combined(washing and precirculation-ultrafiltration) group(n=12);

ACC, aorta cross clamping; CPB, cardiopulmonary bypass; Post, postoperative

**repeated measured ANOVA test

***one-way ANOVA test

★ : p<0.05 compared with control group, * : p< 0.05 compared with washing group

‡ : p<0.05 compared with precirculation-ultrafiltration group

지시 세척군(W), 전순환-초여과군(F군) 및 혼합군(WF군)에서 대조군(C군)에 비해 의미 있게 낮게 측정되었으며(p=0.008), 변형초여과법 시행후에도 그 차이가 지속되었다(p=0.020).

4) Interleukin-8(IL-8)

각 군의 시간에 따른 IL-8의 농도 변화는 Fig. 5, Table 4와

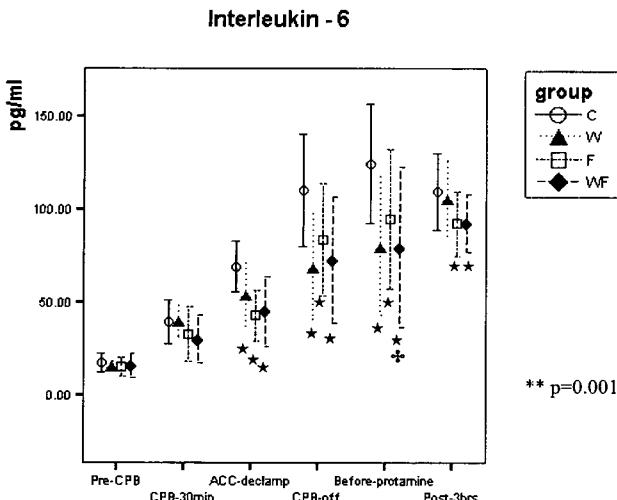


Fig. 4. Changes in the plasma level of interleukin-6(IL-6). There were significant differences among the groups(group W, F, WF vs. group C)

*C, control group(n=12); W, washing group(n=12); F, precirculation-ultrafiltration group(n=12);

WF, combined(washing and precirculation-ultrafiltration) group(n=12); ACC, aorta cross clamping; CPB, cardiopulmonary bypass; Post: postoperative

**repeated measured ANOVA test

***one-way ANOVA test

★ : p<0.05 compared with control group

‡ : p<0.05 compared with precirculation

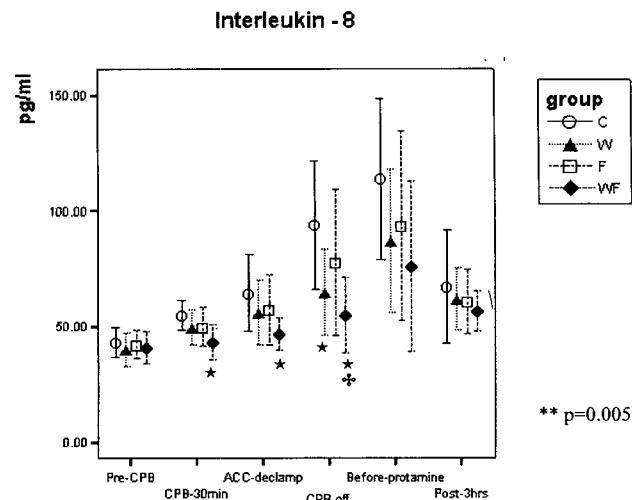


Fig. 5. Changes in the plasma level of interleukin-8 (IL-8). There were significant differences among the groups (group WF, W vs. group F, C).

*C, control group(n=12); W, washing group(n=12); F, precirculation-ultrafiltration group(n=12);

WF, combined(washing and precirculation-ultrafiltration) group(n=12); ACC, aorta cross clamping; CPB, cardiopulmonary bypass; Post: postoperative

**repeated measured ANOVA test

***one-way ANOVA test

★ : p<0.05 compared with control group, * : p< 0.05 compared with washing group

‡ : p<0.05 compared with precirculation-ultrafiltration group

고찰

체외순환에 의한 염증반응을 줄이기 위한 많은 연구들이 진행되어 왔으며, 대표적인 것들로서 수술전후 스테로이드의 투여⁹, 아프로티닌의 투여¹⁰, 항사이토카인 항체 투여¹¹ 및 체외순환 후 초여과법의 적용^{4,8,12} 등을 들 수 있다. 또한 체외순환시 염증반응 시작이 혈액이 이물질에 노출되는 초기부터 시작하는데 중점을 두어 산화기 및 해파린 피막된 회로의 개발¹³, 백혈구필터의 사용¹⁴, 단일클론성 항체(monoclonal antibody)의 사용¹⁵ 등의 연구가 진행되어 왔다. 그러나, 체외순환로 충전액 자체에 의한 염증반응에 대한 연구는 아직 미비한 편이다. 특히 체외순환로 충전시 사용되는 혈액을 세척하여 충전하는 방법에 대해서는 아직 연구가 진행된 바가 없으며, 체외순환로 회로내 전순환-초여과 시키는 방법에 대하여 일부 연구^{7,16}가 진행되었으나 이와 연관되어 수술시 형성되는 각종 사이토카인 변화에 대한 연구는 진행된 바가 없었다.

사이토카인은 폴리펩티드(polypeptide) 및 글리코펩티드(glycopeptide)로 구성되어 있으며 분자량이 5,000~60,000 Da (Dalton) 정도로 체내 각종세포에서 형성되며 특히 대식세포

같다. IL-8 농도의 변화는 체외순환후 서서히 증가하다가 대동맥차단 제거후 급격히 증가하였으며, 변형초여과법 적용 후에도 증가하였다가 술후 3시간 경과시 감소하는 추세를 보였다. 전순환-초여과군(F군)과 혼합군(WF군)에서 체외순환로 충전후 자체순환전과 자체순환-초여과법을 적용한 뒤의 IL-8의 농도는 각각 차이가 없었다(F군, 7.3(4.4pg/ml vs. 6.8±3.7pg/ml, p=0.357; WF군, 5.8±3.4pg/ml vs. 5.9±4.1pg/ml, p=0.574). 시간에 따른 IL-8의 농도변화는 각군간 유의한 차이를 보였으며(p=0.005), 세척법과 전순환-초여과법의 상호작용에 의한 영향을 보정한 경우에도 유의한 차이를 보였다(p=0.036). 사후 검정(Duncan법)의 결과를 보면, IL-8의 변화는 세척군(W군), 전순환-초여과군(F군), 혼합군(WF군) 사이에서는 유의한 차이가 없었으며(p=0.067), 대조군(C군)과 전순환-초여과군(F군) 사이에서도 유의한 차이를 보이지 못하였으나(p=0.086), 세척군(W군)과 혼합군(WF군)에서는 대조군(C군)에 비해 낮게 측정되었다(p<0.05, Fig. 5). 구간별 차이를 보면(Table 4) IL-8는 체외순환 정지시 혼합군(WF군)에서는 대조군(C군)과 전순환-초여과군(F군)에 비해 의미 있게 낮게 측정되었으며, 세척군(W군)에서도 대조군(C군)에 비해 낮게 측정되었으나(p=0.006), 변형초여과법 시행후에는 각 군간 차이가 없었다(p=0.115).

(macrophage)와 단핵세포(monocyte)에서 주로 형성된다. 사이토카인은 정상적인 생리학적 상태에서는 그 생성이 미미하여 혈액에서 매우 낮은 농도로 검출되나, 외상, 폐혈증, 속, 염증 등의 병리학적 상태에서는 급격히 생성되어 혈액에서 검출되며 이러한 사이토카인을 전구염증(proinflammatory) 사이토카인이라 칭한다. 전구염증 사이토카인으로서 대표적인 것으로서 tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1b(IL-1b), interleukin-6(IL-6), interleukin-8(IL-8) 등이 있으며 이들은 주로 대식세포 및 단핵세포에서 형성되지만 조직이 손상받거나 염증 반응 등의 자극을 받으면 핵을 갖고 있는 모든 세포에서 형성된다. 특히 심장수술 중 체외순환에 의한 혈중 전구염증 사이토카인의 증가는 여러 임상 연구에서 밝혀진바 있으며, 이들의 증가는 체외순환 회로에 의한 염증반응 및 허혈 후 재판류 손상과 밀접한 관계를 갖고 있다^{5,6,8,17)}. 체외순환 시 TNF- α , IL-1b 등의 과도한 생성은 내피세포 기능부전, 혈관투과성 증가, 전신혈관 저항 및 심근 기능 저하 등을 유발시키고¹⁷⁾, 발열, 빈맥, 저혈압 등의 증상을 발현시키며, 다른 사이토카인 IL-6, IL-8 등의 형성을 촉진시킨다^{18,19)}. IL-6에 관하여 그 자체로의 독성 효과 여부와 조직 손상 정도의 지표로서의 의의에 대한 논란이 있지만, 일부 연구에 의하면 IL-6는 대동맥차단 제거후 수시간이내, 프로타민 주입후, 수술 직후 등에 급격히 상승하는 양상을 나타내며, 심근 수축 억제 효과를 갖고 있음이 밝혀져 있다²⁰⁾. IL-8은 강력한 호중구(neutrophil)의 화학주성 인자(chemotactic factor) 및 활성화 인자로 호중구(neutrophil)를 자극하여 유리산소, 아라키돈산(arachidonic acid)의 대사 물질 및 과립구 엘라스티제(granulocyte elastase, GEL) 등을 유리시킴으로써 심근의 허혈후 재판류 손상에 밀접한 관계를 갖고 있다⁶⁾. 따라서 체외순환 시 동반되는 전구염증 사이토카인의 형성을 억제 또는 조기에 제거함으로써 이로 인한 재판류 손상 및 염증반응을 억제 할 수 있다.

본 연구자는 체외순환 시 사이토카인 형성을 조기에 억제하는 방법으로서 적혈구 세척법(체외순환 충전액으로 사용되는 농축적혈구를 혜파린 용액으로 세척한 뒤에 충전)과 전순환-초여과법(체외순환전에 체외순환로 자체를 전순환 시킨 후 초여과법을 적용)을 제시하였다. 서론에서 전술한 바와 같이 체외순환로 충전액에 사용되는 혈액(packed red blood cells)에는 염증반응 전구 물질 및 각종 손상된 세포 및 미립자 등이 포함되어 있어 체외순환로 충전전에 혈액을 세척함으로서 이들로 인한 사이토카인의 형성을 억제하고, 또한 체외순환전에 회로 자체를 전순환 시켜 초여과법을 적용하여 초기 염증반응을 둔화 시키고, 초기 염증반응 매개체를 제거함으로써 체외순환 시 사이토카인의 형성을 억제하고자 하였다. 적혈구 세척법은 IL-6와 IL-8 형성 억제에 효과가 있었으

며, 전순환-초여과법은 IL-6 형성 억제에 효과가 있었다. 상기 방법을 같이 사용한 경우에는 TNF- α , IL-6, IL-8 형성 억제에 효과가 있었다.

본 연구에서 충전용 혈액의 세척은 현재 개심술시 상용되는 혈구회수기를 사용하였다. 혈구회수기는 수술시 동종 혈액의 사용을 줄이고자 수술부위에 출혈된 혈액을 모아 세척한 후 적혈구만 분리하여 자가 수혈하기 위하여 고안된 장치로서 1970년대 개발되어 발전되어 왔으며, 현재 대부분의 병원에서 널리 사용하고 있다. 혈구회수기를 이용하여 농축적혈구를 생리식염수로 세척하는 방법은 농축적혈구액에 포함되어 있던 각종 손상된 세포(백혈구, 혈소판, 적혈구)와 미립자 및 유리된 대사물질 등을 90% 이상 제거할 수 있다³⁾. 혈구회수기를 사용하여 충전 적혈구를 세척하는 데 있어서 발생할 수 있는 문제점으로 적혈구 세포막의 안전성 및 생존성에 악영향을 미칠 수 있다는 점을 들 수 있으나, 혈구회수기를 거친 적혈구의 안전성 및 생존성에 대한 연구들에 의하면 별다른 영향 없이 혈구회수기를 거치지 않은 적혈구와 비슷한 안전성과 생존을 보이고 있다²¹⁾. 또한 혈구회수기로 세척한 경우에도 소량의 혈장, 유리된 혈색소, 손상된 세포 등이 포함되어 있을 가능성 및 세척용액에 포함된 혜파린의 영향 등을 생각 할 수 있으나 그 영향은 극히 미미한 것으로 밝혀져 있다. 그러나, 실제로 세포 구조기를 사용하는 데 있어서는 상기한 바와 같이 안전성은 증명이 되어 있으나 비용과 효과 측면에서도 고려되어야 하겠다. 경제적 측면에서 혈구회수기를 사용함으로써 얻을 수 있는 점으로는 우선적으로 혈구회수기 사용의 원래 목적인 추가적인 혈액의 사용을 줄일 수 있는 점이다. 즉, 혈구회수기를 충전액 세척에 사용함과 더불어 수술 도중 출혈되는 혈액을 모아 세척하여 다시 수혈하고, 술후 체외순환 회로에 남아있는 충전액을 세척하여 수혈함으로써 혈액의 사용을 최소화 할 수 있다. 본 연구와 같이 충전용 혈액을 미리 세척하여 체외순환로에 충전함으로써 충전용 혈액에 포함되어 있는 각종 대사 및 염증 전구 물질, 손상된 세포 등을 제거함으로서 체외순환 시 형성되는 각종 사이토카인의 형성을 억제하는 효과가 실제적으로 환자의 임상경과에 대하여 경제적 이득을 얻을 수 있는가에 대한 평가는 추가적인 연구가 필요하겠다. 초여과법은 반투과성막을 이용하여 혈관내 혈액성분에서 선택적으로 수분과 저분자량 성분을 분리하고자 하는 것으로서 투막 여과압력, 여과기의 구멍 크기, 판류속도, 적혈구 용적량 등에 의하여 그 속도가 결정된다. 통상적으로 사용되는 여과기의 구멍 크기는 10~35 angstroms의 크기로서 분자량이 65,000Da크기의 성분까지 제거할 수 있다. 따라서 분자량이 10,000Da이하인 염화나트륨, 칼륨, 요소, 및 포도당 등은 여과되기 쉬우나, 알부민(69,000Da), 혈색소(68,000Da), 섬유

소원(fibrinogen 341,000Da) 등은 여과되지 않고 농축된다. 또한 각종 사이토카인을 포함한 대부분의 염증 전구물질들은 크기가 60,000Da 이하로서 초여과기를 통한 제거가 가능하다^[19,22]. 개심술후 초여과기를 이용한 변형 초여과법의 적용은 Naik등과^[23], Elliot등에^[24] 의하여 그 효과가 증명된 후 임상에서의 역할이 한층 강조되고 있다. 변형초여과법 시행후 혈압상승 효과는 여러가지 요인으로 설명할 수 있다. 즉, 체외순환도중 발생한 심근수축 억제 인자의 제거 효과, 수분제거로 인한 심근 부종 감소, 심근 기능 향상, 혈액 점성도 증가, 체외순환후 염증반응으로 인한 혈관확장 인자등의 제거, 펜타닐(Fentanyl)과 같은 마취약의 제거 등과 연관지어 설명 할 수 있으며^[24,25], 수분제거로 심근부종의 감소로 인한 심기능 향상의 가능성은 Elliott등에 의하여 증명되고 있다. Elliott등은^[24] 체외순환후 변형초여과법을 실시하여 좌심실의 이완기 기능의 향상과 심근벽 두께의 감소를 관찰하였다. 또한, 변형초여과법을 실시함으로써 체외순환으로 인하여 발생하는 광범위한 염증반응의 매개체들이 보다 효과적으로 제거되어 개심술후 발생하는 재관류손상 억제 효과로 심기능이 향상된다고 설명할 수 있다^[19,22].

본 연구는 충전액을 전순환 시킨 후에 초여과법을 적용하여 체외순환시 형성되는 각종 사이토카인의 형성을 억제 할 수 있음을 증명하고자 하였다. 체외순환로 충전후 자체 순환 시 염증반응의 전구 물질의 생성은 몇몇 연구에 의하여 증명되고 있다. Finn등은^[18] 체외순환로 충전액을 재순환 시킴으로써 활성화된 보체C3a 와 말단보체복합체 (terminal complement complex)C5b-9 및 IL-8의 증가를 밝혔으며, Nagashima 등은^[7] 브라디키닌(bradykinin)의 증가를 밝혔다. 본 연구에서는 전순환-초여과법 전후에 사이토카인(TNF- α , IL-6, IL-8)을 측정한 바 차이가 없음을 밝혔다. 이는 전순환시 형성되는 사이토카인이 초여과법으로 인하여 여과되는 효과로 설명할 수 있다. 사이토카인이 초여과법으로 인하여 여과되는 현상은 전술한 바와 같이 이미 기존 연구에서 증명되었다. Naik 등은^[23] 초여과법에서 얻은 여과액을 전기영동법으로 분석하여 TNF- α 과 심근억제 인자(myocardial depressant factor)를 포함한 사이토카인 및 염증반응 전구 물질의 존재를 확인하였으며, Journois등은^[26] 초여과법의 적용으로 TNF- α , IL-10 및 myeloperoxidase등이 감소되며 이효과로 인하여 수술후 24시간 후에 IL-1, IL-6 및 IL-8 등이 감소됨을 밝혔다.

· 전순환-초여과법 적용의 체외순환시 사이토카인 형성 억제 효과는, 체외순환로 자체순환에 의하여 형성되는 염증 전구물질 제거 효과와 더불어 체외순환로에 의한 초기 염증반응을 약화 시킴으로써 체외순환시 계속되는 염증반응을 둔화 시키는 효과로 설명될 수 있다^[7]. Storokov등은^[27] 재투석시 사용되는 막에 전자현미경상 단백질 층이 이미 형성되어 있

음을 밝힌 바 있으며, Chan등은^[28] 투석시 새로운 투막을 사용하는 경우보다 기존에 사용된 투막을 사용하는 경우에 C3a의 농도가 낮게 측정됨을 밝혔다. 즉 체외순환로 충전 뒤 자체순환를 시행함으로써 체외순환로의 생화학적 안정도를 높일 수 있으며, 체외순환로에 형성되는 단백질막 등이 체외순환시 환자의 혈액에 노출되어 야기되는 염증 반응이 억제 된다^[7]. 본 연구 결과에서는 전순환-초여과법 단독으로 적용한 경우 그 효과가 IL-6에 국한되어 나타났다. TNF- α 의 경우에는 대조군에 비해 전반적으로 감소 현상을 보였으나, 통계학적으로 의미가 없었으며, IL-8의 경우에는 대조군에 비하여 차이가 없었으며, IL-6의 경우에서만 대조군에 비해 통계학적으로 의미 있게 억제효과를 보였다. 이러한 점에 대하여 다음과 같이 생각할 수 있다. 먼저 체외순환 전순환로 자체 순환 시간이 충분 하였는가에 대한 평가가 필요하다. 본 연구에서는 10분 정도 전순환을 시킨 바, 이 시간 동안 충전액이 체외순환로에 노출되어 형성되는 초기 염증반응 정도가 불충분하여 체외순환로가 체외순환시 환자혈액에 노출되었을 때 염증반응 억제가 충분하지 않았음을 생각할 수 있다. 추후 전순환 시간과 초기 염증반응 정도에 대한 연구가 계속되어야 하겠다. 다음은 염증반응 억제에 초여과법의 효과가 제한적임을 생각할 수 있다. 특히 충전액에 포함된 각종 손상된 세포 (백혈구, 혈소판) 및 미립자 등은 초여과법에 의하여 충분히 제거되지 않으며, 이로 인한 체외순환시 발생하는 염증반응 억제에는 효과적이지 못함을 가정할 수 있다. 또한, 염증반응 전구물질을 초여과법에 의하여 모두 제거하지 못함을 생각할 수 있다. Millar등과^[8] Journois등의^[29] 연구들은 초여과법은 TNF- α 와 IL-6의 제거에는 효과적이나 적혈구에 부착되는 성질이 강한 IL-8의 제거에는 그다지 효과적이지 못함을 보여 주었다. 또한 초여과법이 오히려 사이토카인 형성 억제에 상반된 결과를 초래할 수 있음을 생각할 수 있다. 초여과법의 적용은 사이토카인 중의 하나인 interleukin-10(IL-10)의 제거에도 효과가 있다^[26]. IL-10은 염증반응의 중요 매개체인 TNF- α 와 IL-8의 형성을 억제함으로써 염증반응과 면역반응을 억제하는 것으로 밝혀지고 있다^[10]. 즉 초여과법 적용시 이러한 IL-10이 제거됨으로써 오히려 염증반응이 가속 될 수 있음을 염두에 두어야 한다.

본 연구의 큰 문제점은 본 연구가 임상환자를 대상으로 실행이 되었다는 점이다. 따라서 본 연구를 진행하는데 있어서 가장 어려웠던 점은 윤리적으로 상기 연구를 진행하는데 문제가 없는지에 대한 평가였다. 연구를 진행하는데 우선적으로 고려한 사항은 연구를 진행하는데 있어서 절대적으로 안전성이 확보되어야 한다는 점이었다. 상기 연구의 초점이 사이토카인 형성 억제에 있는 바, 체외순환 및 수술 시간이 길고 체중이 적은 환자를 대상으로 하면 보다 뚜렷한 연구

결과를 얻을 수 있을 것으로 예상 되었지만, 연구가 진행되는 동안에 이로 인하여 환자의 임상경과에 조금이라도 영향을 주는 것을 배제하기 위하여, 임상경과가 비교적 문제가 없고 정형화되어 있는 환자군을 선택하였다. 따라서 대상 환자군을 수술시간 및 체외순환시간이 비교적 적게 걸리고, 수술시 예상되는 문제가 적은 중정도 크기의 심실증격증 환자(체중 5~8kg)로 제한을 하였다. 본 연구에서 적용한 혈구회수기를 통한 적혈구세척 및 초여과기의 사용은 이미 그 안전성이 확보되어 개심술시 상용되는 기술들이다. 본 연구에서는 단지 적용시기를 체외순환회로 충전시부터 적용한 것으로서 연구 방법에 대한 안전성은 문제가 없다. 또한 모든 대상 환자에서 기존 초여과법 및 변형 초여과법의 적용을 하였다. 물론 기존 초여과법 및 변형 초여과법의 적용은 이로 인하여 체외순환 및 수술시 형성되는 사이토카인을 제거하는 효과로 본 연구 결과에 영향을 줄 것으로 판단되었으나, 이미 그 효과가 증명되어^{8),12)} 통상적 개심수술 과정에 포함되어 있는 관계로 연구를 위해 기존 및 변형 초여과법 적용을 배제할 수는 없었다.

결 론

체외순환로에 의한 염증반응은 체외순환로 충전시부터 충전액으로 사용되는 혈액이 체외순환로에 노출되면서부터 시작되며, 충전시 사용되는 혈액에는 염증반응 전구 물질, 각종 손상된 세포 및 미립자 등이 포함되어 있어 체외순환시 염증반응을 가중 시킬 수 있다. 적혈구세척법(체외순환로 충전시 사용되는 농축 적혈구를 헤파린 용액으로 세척하여 충전)은 충전용 농축적혈구액에 포함되어 있는 염증반응 전구 물질 및 각종 손상된 세포 및 미립자들을 제거할 수 있으며, 전순환-초여과법(체외순환전에 체외순환로를 자체 전순환 시킨후 초여과법을 적용)은 체외순환로에 의한 초기 염증반응을 둔화시키고 초기 염증반응 매개체들을 제거할 수 있다. 본 연구자는 적혈구 세척법과 전순환-초여과법이 체외순환을 이용한 개심수술시 사이토카인 형성 억제에 효과가 있음을 구명하였다. 그러나, 상기 방법들을 임상에서 확대 적용하기 위해서는 실질적으로 임상 경과에서 얻을 수 있는 장점에 관한 연구가 추가적으로 시행되어야 하겠다.

참 고 문 헌

- Edmunds LH, Salzman EW. Hemostatic problems, transfusion therapy and cardiopulmonary bypass in surgical patients. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW. Hemostasis and Thrombosis. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994; 956-68.
- Solis RT, Gibbs MB. Filtration of the microaggregates in stored blood. Transfusion 1972;12:245-50.
- Meryman HT, Hornblower M. The preparation of red cells depleted of leukocytes. Review and evaluation. Transfusion 1986;26:101-06
- Miller BE, Levy JH. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997;11: 355-66.
- Saatvedt K, Lindberg H, Geiran OR, et al. Complement activation and release of tumor necrosis factor alpha, interleukin-2, interleukin-6, and soluble tumor necrosis factor and interleukin-2 receptors during and after cardiopulmonary bypass in children. Scand J Clin Lab Invest 1995;55:79-86.
- Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S. Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. Can J Anesth 1993;40:1016-21.
- Nagashima M, Imai Y, Seo K, et al. Effect of hemofiltered whole blood pump priming on hemodynamics and respiratory function after the arterial switch operation in neonates. Ann Thorac Surg 2000;70:1901-06.
- Millar AB, Armstrong L, van der Linden J, et al. Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1993;56:1499-502.
- Levy JH, Kelly AB: Inflammation and cardiopulmonary bypass. Can J Anesth 1993;40:1009-1015.
- Westaby S. Aprotinin in perspective. Ann Thorac Surg 1993;55:1033-41
- Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. JAMA 1993;269:1829-35.
- 전태국, 박표원, 최용수 등. 소아 개심술에 있어서 변형 초여과법의 효과. 대흉외지 1997;30:591-7.
- Pradhan MJ, Fleming JS, Nkere UU, et al. Clinical experience with heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits. Perfusion 1991;6:235-42.
- Wilson IC, Gardner TJ, Dinatale JM, et al. Temporary leukocyte depletion reduces ventricular dysfunction during prolonged postischemic reperfusion. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:805-10.
- Gilliland AM, Redmond JM, Jehr KJ, et al. Inhibition of neutrophil adhesion during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1994;57:126-33.
- Ridley PD, Ratcliffe JM, Alberti KGMM, Elliot MJ. The metabolic consequences of a washed cardiopulmonary bypass pump-priming fluid in children undergoing cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;100:528-37.
- Ferring B, Dehoux M, Rolland C, Langlois M, Dsmonts JM. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108:636-41.
- Finn A, Morgan BP, Rebuck N, et al. Effects of inhibition of complement activation using recombinant soluble complement receptor 1 on neutrophil CD11B/CD18 and L-selection expression and release of interleukin-8 and

- elastase in simulated cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:451-9.
19. Kawamura T, Wakusawa R, Inada S. Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonists increase during cardiac surgery. *Can J Anesth* 1997;44:38-42.
20. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattier BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated nitric oxide. *Science* 1992;257:387-9.
21. Giordano GF, Goldman DS, Mammana B, et al. Intraoperative autotransfusion in cardiac operation. Effect on intraoperative and postoperative transfusion requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;93:382-386.
22. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:636-45.
23. Naik SK, Knight A, Elliott MJ. A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open heart surgery. *Circulation* 1991;84(suppl 3):422-31.
24. Elliott M. Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1518-22.
25. Hodges UM, Berg S, Naik SK, Bower S, Lloyd-Thomas A, Elliott M. Filtration of fentanyl is not the cause of the elevation of arterial blood pressure associated with post-bypass ultrafiltration in children. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8:653-7.
26. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, et al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996;85:965-7.
27. Strokov AG, Poz IL, Baeva LB, et al. Experience with the multiple use of dialyzers. *Ter Arkh* 1994;66:60-5.
28. Chan MK, Lau N. Optimal use of cuprannonium rayon hollow-fiber dialyzers. *Int J Artif Organ* 1989;12:223-8.
29. Journois D, Pouard P, Greeley WJ, et al. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines and complement components. *Anesthesiology* 1994;81:1181-9.

=국문초록=

배경: 적혈구세척법(체외순환로 충전시 사용되는 농축 적혈구를 혜파린 용액으로 세척하여 충전)은 충전용 농축적혈구액에 포함되어 있는 염증반응 전구 물질 및 각종 손상된 세포 및 미립자들을 제거할 수 있으며, 전순환-초여과법(체외순환전에 체외순환로를 자체 전순환 시킨후 초여과법을 적용)은 체외순환로에 의한 초기 염증반응을 둔화시키고 염증반응 매개체들을 제거할 수 있다. 본 연구자는 상기 방법들이 수술시 형성되는 염증반응 매개체중 허혈후 재판류 손상에 관여하는 각종 사이토카인들의 형성을 억제할 수 있을 것이라 가정하여, 실제 임상 환자를 대상으로 상기 방법들을 적용하면서 각종 사이토카인의 체외순환 및 수술 시간에 따른 변화를 측정하여 비교 분석하고자 하였다. **대상 및 방법:** 본 연구자는 심실증격결손증으로 개심술을 받는 48명의 환아를 대상으로 하여, 대조군(C군, n=12), 적혈구 세척군(W군, n=12), 전순환-초여과군 (F군, n=12), 혼합군(WF군, n=12) 으로 나누어 적혈구 세척법과 전순환-초여과법을 시행한 후에 체외순환을 적용하면서 tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 interleukin-6 (IL-6) 및 interleukin-8 (IL-8) 등의 체외순환 및 수술 시간 경과에 따른 변화를 측정 비교 분석 하였다. **결과:** TNF- α , IL-6, IL-8 등의 변화는 시간에 따라 각군간 유의한 차이를 보였다($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.005$). TNF- α 의 변화는 대조군(C군), 세척군(W군), 전순환-초여과군(F군) 사이에서 유의한 차이를 보이지 않았으나($p=0.264$), 혼합군(WF군)에서는 다른 군들에 비해 낮게 측정되었다($p<0.05$). IL-6의 변화는 세척군(W군), 전순환-초여과군(F군), 혼합군(WF군) 사이에서는 유의한 차이가 없었으나($p=0.053$), 각군 모두 대조군(C군)에 비해 낮게 측정되었다($p<0.05$). IL-8의 변화는 세척군(W군), 전순환-초여과군(F군), 혼합군(WF군) 사이에서 유의한 차이가 없었으며($p=0.067$), 대조군(C군)과 전순환-초여과군(F군) 사이에서도 유의한 차이를 보이지 못하였으나($p=0.086$), 세척군(W군)과 혼합군(WF군)에서는 대조군(C군)에 비해 낮게 측정되었다($p<0.05$). **결론:** 이상의 결과는 적혈구 세척법과 전순환-초여과법이 체외순환을 이용한 개심수술시 사이토카인 형성 억제에 효과가 있음을 구명하였다. 그러나, 상기 방법들을 임상에서 확대적용하기 위해서는 실질적으로 임상 경과에서 얻을 수 있는 장점에 관한 연구가 추가적으로 시행되어야 하겠다.

- 중심 단어: 1. 체외순환
2. 사이토카인
3. 적혈구 세척법
4. 전순환-초여과법