

체외순환시 염증과 혈액학적 반응에 대한 관류온도의 영향

김상필* · 최석철** · 박동욱*** · 한일용* · 황윤호* · 이양행* · 조광현*

The Influences of Perfusion Temperature on Inflammatory and Hematologic Responses during Cardiopulmonary Bypass

Sang Pil Kim, M.D.*, Seok Cheol Choi, Ph.D.**, Dong Wook Park, M.D.***, Il Yong Han, M.D.*
Yoon-Ho Hwang, M.D.*, Yang Haeng Lee, M.D.*, Kwang-Hyun Cho, M.D.*

Background: Several studies have demonstrated that conventional hypothermic cardiopulmonary bypass (CPB) causes cellular injury, abnormal responses in peripheral vascular beds and increased postoperative bleeding, whereas normothermic CPB provides protection of the hypothermic-induced effects and better cardiac recovery. The present study was prospectively performed to compare the effects of normothermic CPB to those of hypothermic CPB on the inflammatory and hematologic responses during cardiac surgery. **Material and Method:** Thirty-four adult patients scheduled for elective cardiac surgery were randomly assigned to hypothermic CPB (nasopharyngeal temperature 26~28°C, n=17) or normothermic CPB (nasopharyngeal temperature >35.5°C, n=17) group. In both groups, cold (4°C) crystalloid cardioplegia was applied for myocardial protection. Blood samples were drawn from radial artery before (Pre-CPB), 10 minutes after starting (CPB-10) and immediately after ending (CPB-OFF) CPB. Total leukocyte and platelet counts, interleukin-6 (IL-6) level (expressed as percent to the baseline of Pre-CPB), D-dimer level, protein C and protein S activity were measured with the blood samples. The amount of bleeding for postoperative 24 hours and blood transfusion after operation were also assessed. All parameters were compared between the two groups. **Result:** The total leukocyte counts ($10,032 \pm 65/\text{mm}^3$) and the increased ratio of IL-6 ($353 \pm 7.0\%$) at CPB-OFF in the normothermic group were higher than that ($7,254 \pm 48/\text{mm}^3$ and $298 \pm 7.3\%$) of the hypothermic group ($p=0.02$ and $p=0.03$). In the normothermic group, protein C activity ($32 \pm 3.8\%$) and protein S activity ($35 \pm 4.1\%$) at CPB-OFF were significantly lower than that ($45 \pm 4.3\%$ and $51 \pm 3.8\%$) of the hypothermic group ($p=0.04$ and $p=0.009$). However, there were no differences in platelet counts and D-dimer concentration. In the normothermic group, the amount of bleeding for postoperative 24 hours (850 ± 23.2 mL) and requirements for blood transfusion after operation such as packed cell ($1,402 \pm 20.5$ mL), fresh frozen plasma (970 ± 20.8 mL) and platelet (252 ± 6.4 mL) were higher than that (530 ± 21.5 mL, 696 ± 15.7 mL, 603 ± 18.2 mL and 50 ± 0.0 mL) of the hypothermic group. **Conclusion:** These results indicate that normothermic CPB with cold crystalloid cardioplegia

*인제대학교 의과대학 부산백병원 흉부외과학교실

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

**부산가톨릭대학교 보건과학대학 임상병리학과

Department of Clinical Laboratory Science, College of Health Sciences, Catholic University of Pusan

***부산센텀병원 흉부외과

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Busan Centum Hospital

논문접수일 : 2004년 7월 20일, 심사통과일 : 2004년 8월 25일

책임저자 : 황윤호 (614-735) 부산광역시 부산진구 개금동 633-135번지, 부산백병원 흉부외과

(Tel) 051-890-6335, (Fax) 051-891-1297, E-mail: ctshyh@inje.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

was associated with higher increase in inflammatory response, hemostatic abnormalities and postoperative bleeding problem than moderate hypothermic CPB.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2004;37:817-826)

Key words: 1. Heart surgery
2. Cardiopulmonary bypass
3. Blood
4. Temperature

서 론

심장 수술 시 체외순환으로 인한 염증반응은 혈액응고계에 영향을 미쳐 수술 후 과도한 출혈을 초래할 수 있으며 이러한 전신 염증반응의 병인에 연루되는 기전은 부분적으로 체외순환 동안의 전신 관류 온도에 영향을 받을 수 있다고 한다[1]. 최근 정상체온 체외순환 방법이 수술 후 출혈의 감소, 기계 보조호흡 기간의 단축 및 혈액학 반응의 향상을 제공해 준다는 연구 보고들이 있음에 따라 [2,3] 정상체온 체외순환 기법에 대한 선호도가 증가하고 있는 추세이다. 그러나 전통적인 중등도 저체온 체외순환을 지지하는 연구그룹들은 정상체온 체외순환 시 높은 신경학적 합병증의 발생률과 염증반응의 유도를 주장하고 있다[4-6]. 특히 심장수술 후 흔히 발생하는 염증 및 응고계의 비정상적 반응, 그에 따른 출혈은 환자의 유병률 및 사망률의 주요 원인이 되고 있으므로 이러한 반응들을 완화할 수 있는 체외순환 기법의 확립은 수술 후 환자의 빠른 회복에 도움이 될 것으로 판단된다.

저자들은 심장수술을 위한 체외순환 시 관류 혈액의 온도 차이가 염증 및 혈액학적 반응에 미치는 영향을 전향적으로 연구하였다.

대상 및 방법

1) 대상

7월까지 인제대학교 부산백병원 흉부외과에서 체외순환을 이용하여 심장수술을 시행하기로 예정된 성인 환자들 중 수술 전 신경 및 뇌혈관 질환, 당뇨병, 면역계 질환, 혈액 질환, 간 및 신장 질환을 가진 사람이나 부신피질호르몬이나 아스피린 제제의 약물을 장기간 투여해 온 사람을 제외한 34명의 환자들을 연구대상으로 하였다. 연구

목적에 따라 대상 환자들을 무작위로 중등도 저체온 체외순환군(이하 저체온군, $n=17$)과 정상체온 체외순환군(이하 정상체온군, $n=17$)으로 분류하였는데 양 군 간에 비인두 온도를 제외한 기본 변수들은 특별한 차이가 없었다(Table 1, 2).

2) 체외순환

체외순환에 사용된 인공 심폐기는 비박동성 5-head roller pump (Stöckert Co., Germany)이며, 모든 환자에서 동일 회사의 막형 산화기(Baxter Healthcare Co., USA), 동맥혈 필터 및 순환회로(GISH Co., USA)를 사용함으로써 연구 결과의 오차 발생을 최소화하였다. 체외순환 회로를 환자의 심장에 연결하기 전 heparin (3 mg/kg)을 투여하여 혈액응고 활성시간이 최소 500초 이상 유지되도록 하였다. 인공 심폐기 충전액으로 Hartman 용액, 15% mannitol (6 mL/kg), sodium bicarbonate (1 mEq/kg), calcium chloride (0.6 g), ascorbic acid (1.0 g) 등을 사용하여 적혈구 용적률을 20~25% 정도로 유지하였으며 체외순환 중 적혈구 용적률이 20% 이하로 떨어질 경우에는 신선 농축 적혈구를 첨가하였다. 수술 시 심정지 유도 및 심근 보호를 위해 냉각 HTK (histidine-tryptophan-ketoglutarate, Dr. Franz Köhler Chemie GMBH, Germany) 심정지액을 상행 대동맥의 기시부에 주입하거나 좌우 관상 동맥에 직접 주입하였으며 냉각수를 이용한 심근의 국소 냉각법을 병용하였다. 체외순환 시작과 함께 저체온군은 비인두 온도가 26~28°C 범위 내에서 유지되게 하였고 정상체온군은 비인두 온도가 가능한 35.5°C 이상 유지되도록 열 교환장치로 가온하였다. 양 군 모두 혈류는 체온에 관계없이 2.2 L/min/m²로 유지하였다. 체외순환 시 동맥혈액을 온도 비보정의 α -stat 방식으로 측정하여 PaCO₂를 35~40 mmHg 범위로 유지하였다. 체외순환 종료 시 저체온군의 직장체온이 36°C가 되게 충분

Table 1. Demographic characteristics in study population

Characteristics	Hypothermic group	Normothermic group
Number of patient	17	17
Sex (male : female)	9 : 8	10 : 7
Age (year)	50 ± 3.0	52 ± 3.5
Weight (kg)	63 ± 3.3	62 ± 3.5
BSA (m ²)	1.7 ± 0.06	1.6 ± 0.05
Perfusion rate (L/min/m ²)	2.2 ± 0.0	2.2 ± 0.0
NT (°C)	27.5 ± 0.06	36.0 ± 0.03*
ACC (min)	87 ± 2.9	86 ± 2.5
TBT (min)	114 ± 6.4	116 ± 6.5

Data are expressed as mean ± standard error (SE).

*p < 0.0001 (compared to the hypothermic group).

BSA=Body surface area; NT=Nasopharyngeal temperature during cardiopulmonary bypass; ACC=Aortic cross-clamping time; TBT=Total bypass time.

히 가온하였다. 체외순환 종료 후 protamine은 수술 전 투여한 heparin 양의 1.5배로 투여하여 혈액활성응고 시간이 정상치로 회복되게 하였다.

3) 측정변수

심장 수술 중 체외순환 시작 전(이하 Pre-CPB), 체외순환 시작 후 10분(이하 CPB-10), 체외순환 종료 직후(이하 CPB-OFF)의 세 시기에 요골동맥으로부터 채취한 말초혈액에서 다음과 같은 변수들을 측정하였다.

(1) **총 백혈구 수:** 총 백혈구 수를 측정하여 양 군 간에 비교하였다.

(2) **혈소판 수:** 혈소판 수를 측정하여 양 군 간에 비교하였다.

(3) **Interleukin-6:** 채취한 혈액의 혈청을 분리하여 interleukin-6 (IL-6)의 Pre-CPB 측정치를 100%기준으로 정하고 CPB-10과 CPB-OFF의 변화율을 백분율로 구한 뒤 양 군 간에 비교하였다. IL-6 농도는 EIA (enzyme immunoassay) 방법에 따라 상품화된 분석시약인 Quantikine HS human IL-6 (R&D System, USA)를 이용하여 Emax precision microplate reader (Molecular Device, USA)로 측정하였다.

(4) **D-dimer 농도:** 채취한 혈액을 3.2% sodium-citrate 용액이 함유된 진공튜브에 넣고 잘 혼합한 후 분리한 혈장에서 D-dimer 농도를 측정하여 양 군 간에 비교하였다. D-dimer는 상품화된 kit인 Nycocard D-dimer (Axis-shield, Norway)를 이용하여 Nycocard reader II (Nycocard, Norway)

Table 2. Operative procedures in the two groups

Procedures	Hypothermic group (n=17)	Normothermic group (n=17)
ASD	0	1
ASD+TVR	1	0
AVR	5	5
MVR	5	4
DVR	1	1
MVR+TVA	3	4
DVR+TVA	1	1
LA myxoma	0	1
LA myxoma+TVA	1	0

ASD=Atrial septal defect; TVR=Tricuspid valve replacement; AVR=Aortic valve replacement; MVR=Mitral valve replacement; DVR=Double valve replacement; TVA=Tricuspid valve annuloplasty; LA=Left atrium.

분석 장비로 측정하였다.

(5) **Protein C activity:** 채취한 혈액을 3.2% sodium-citrate 용액이 함유된 진공튜브에 넣고 잘 혼합한 후 분리한 혈장에서 protein C activity를 측정하여 양 군 간에 비교하였다. Protein C activity는 상품화된 kit인 Bioclot protein C (Biotech, USA)를 이용하여 Coagulation machine (Sigma, USA) 분석 장비로 측정하였다.

(6) **Protein S activity:** 채취한 혈액을 3.2% sodium-citrate 용액이 함유된 진공튜브에 넣고 잘 혼합한 후 분리한 혈장에서 protein S activity를 측정하여 양 군 간에 비교하였다. Protein S activity는 상품화된 kit인 Accudot protein S (Sigma, USA)를 이용하여 Coagulation machine (Sigma, USA) 분석 장비로 측정하였다.

(7) **수술 후 출혈량 및 혈액제제 사용량:** 수술 후 24시간 출혈량과 혈액제제 사용량을 조사하여 양 군 간에 비교하였다.

4) 자료의 분석 및 통계처리

각 그룹 내의 연속 측정 변수들(총 백혈구 수, 혈소판 수 변화율, IL-6, D-dimer 농도, protein C 및 protein S activity)은 반복측정 분산 분석법으로 통계적 검정을 하였다. 양 그룹 간의 비교는 모수 검정법의 하나인 unpaired t-test로 검정하였고 성별은 X² test로 검정하였다. p < 0.05일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였으며 가능한 모든 자료의 값은 평균 ± 표준오차로 표시하였다.

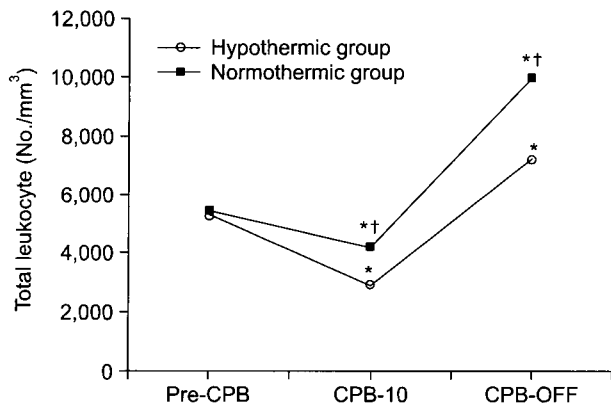


Fig. 1. Total leukocyte counts in the hypothermic and normothermic groups during the operation (* $p < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value). Total leukocyte counts at the CPB-10 and CPB-OFF were significantly higher in the normothermic group than in the hypothermic group ($^{\dagger}p < 0.05$). Pre-CPB=Before CPB; CPB-10=10 minutes after the start of CPB; CPB-OFF=Immediately after CPB stop.

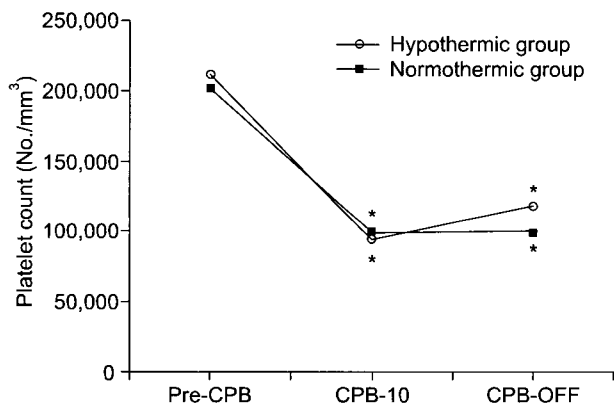


Fig. 2. Platelet counts in the hypothermic and normothermic groups during the operation (* $p < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value). There was no difference between the normothermic and the hypothermic group at any sampling time. Pre-CPB=Before CPB; CPB-10=10 minutes after the start of CPB; CPB-OFF=Immediately after CPB stop.

결 과

1) 총 백혈구 수

총 백혈구 수는 정상체온군과 저체온군 모두 Pre-CPB 측정치에 비해 CPB-10 때는 감소하였고 CPB-OFF 시 유

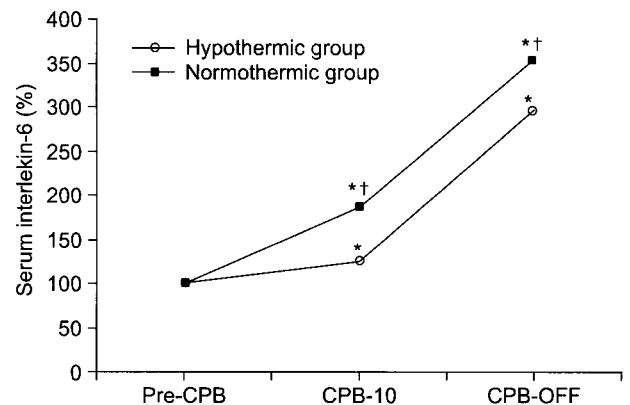


Fig. 3. Increased ratio of serum interleukin-6 (IL-6) in the hypothermic and normothermic groups during the operation (* $p < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value). Increased ratio of serum IL-6 at the CPB-10 and CPB-OFF were significantly higher in the normothermic group than in the hypothermic group ($^{\dagger}p < 0.05$). Pre-CPB=Before CPB; CPB-10=10 minutes after the start of CPB; CPB-OFF=Immediately after CPB stop.

의하게 증가하였다($p=0.002$, $p=0.01$). 양 군 간의 비교에 있어 기준치는 차이가 없었으나 CPB-10 ($4,191 \pm 36/\text{mm}^3$ vs $2,885 \pm 31/\text{mm}^3$, $p=0.004$)과 CPB-OFF ($10,032 \pm 65/\text{mm}^3$ vs $7,254 \pm 48/\text{mm}^3$, $p=0.02$) 두 시기 모두 정상체온군이 저체온군보다 유의하게 높았다(Fig. 1).

2) 혈소판 수

혈소판 수는 양 군 모두 Pre-CPB 측정치에 비해 CPB-10 과 CPB-OFF 시 모두 감소하였다. 양 군 간의 비교에서 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

3) Interleukin-6

염증표지자인 interleukin-6 (IL-6)는 양 군 모두 CPB-10 과 CPB-OFF 시 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). 양 군 간의 비교에서 IL-6의 증가율은 CPB-10 ($185.5 \pm 6.2\%$ vs $126.0 \pm 5.7\%$, $p=0.03$)과 CPB-OFF ($352.9 \pm 7.0\%$ vs $297.8 \pm 7.3\%$, $p=0.03$) 두 시기 모두 정상체온군이 저체온군보다 유의하게 높았다(Fig. 3).

4) D-dimer 농도

D-dimer 농도는 양 군 모두 CPB-10 시에는 유의한 증가가 없었으나 CPB-OFF 시(정상체온군은 0.40 ± 0.08 mg/mL, 저체온군은 0.34 ± 0.08 mg/mL) Pre-CPB 측정치보다 높았

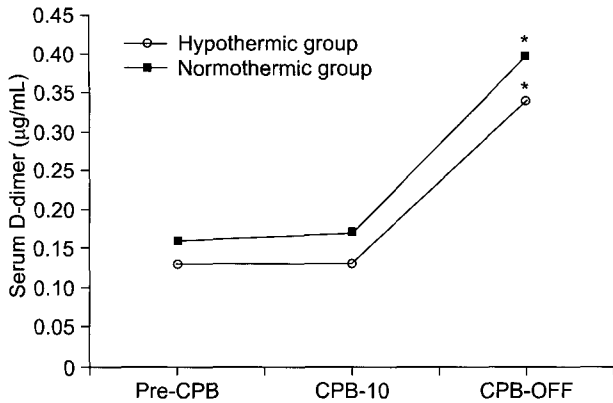


Fig. 4. Serum D-dimer levels in the hypothermic and normothermic groups during the operation (* $p < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value). There was no significant difference between the two groups at any sampling time. Pre-CPB=Before CPB; CPB-10=10 minutes after the start of CPB; CPB-OFF=Immediately after CPB stop.

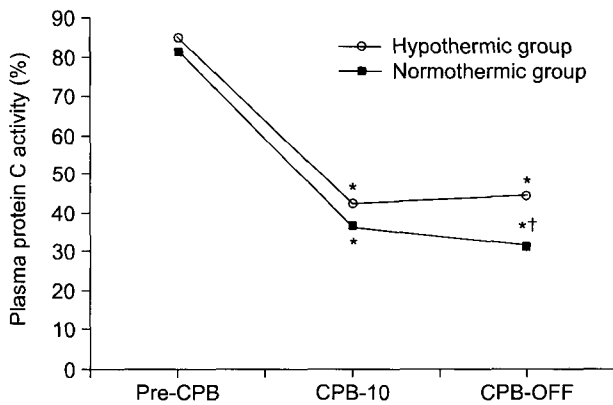


Fig. 5. Plasma protein C activity in the hypothermic and normothermic groups during the operation (* $p < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value). Plasma protein C activity at the CPB-OFF were significantly lower in the normothermic group than in the hypothermic group ($†p < 0.05$). Pre-CPB=Before CPB; CPB-10=10 minutes after the start of CPB; CPB-OFF=Immediately after CPB stop.

다($p=0.012$, $p=0.02$). 양 군 간의 비교에서는 두 시기 모두 유의한 차이가 없었다($p=0.23$, Fig. 4).

5) Protein C activity

Protein C activity는 양 군 모두 CPB-10 때 Pre-CPB 측정치(정상체온군은 $82 \pm 4.7\%$, 저체온군은 $85 \pm 5.8\%$) 보다 유의하게 감소하기 시작하여 CPB-OFF 시까지 낮은 수준

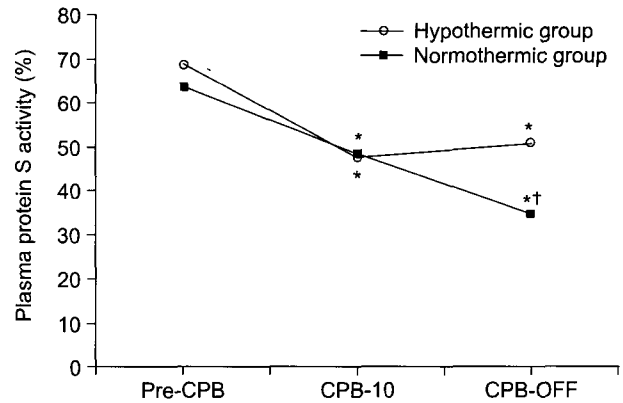


Fig. 6. Plasma protein S activity in the hypothermic and normothermic groups during the operation (* $p < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value). Plasma protein S activity at the CPB-OFF were significantly lower in the normothermic group than in the hypothermic group ($†p < 0.05$). Pre-CPB=Before CPB; CPB-10=10 minutes after the start of CPB; CPB-OFF=Immediately after CPB stop.

을 유지하였다. 양 군 간의 비교에서는 CPB-OFF 시 정상체온군이 저체온군보다 유의하게 낮았다($32 \pm 3.8\%$ vs $45 \pm 4.3\%$, $p=0.04$, Fig. 5).

6) Protein S activity

Protein S activity는 양 군 모두 CPB-10 시 Pre-CPB 측정치(정상체온군은 $64 \pm 3.9\%$, 저체온군은 $69 \pm 3.3\%$)보다 유의하게 감소하기 시작하여 CPB-OFF 시까지 낮은 수준을 유지하였다. 양 군 간의 비교에서는 CPB-OFF 시 정상체온군이 저체온군보다 유의하게 낮았다($35 \pm 4.1\%$ vs $51 \pm 3.8\%$, $p=0.009$, Fig. 6).

7) 수술 후 24시간 출혈량

수술 후 24시간 출혈량은 정상체온군이 850 ± 23.2 mL, 저체온군이 530 ± 21.5 mL로 정상체온군이 유의하게 많았다($p=0.04$, Fig. 7).

8) 수술 후 혈액제제 사용량

수술 후 혈액제제 사용량은 농축적혈구($1,402 \pm 20.5$ mL vs 696 ± 15.7 mL, $p=0.01$), 신선냉동혈장(970 ± 20.8 mL vs 603 ± 18.2 mL, $p=0.04$), 농축혈소판(252 ± 6.4 mL vs 50 ± 0.0 mL, $p=0.01$) 제제의 투여량 모두 정상체온군이 저체온군보다 유의하게 많았다(Fig. 8).

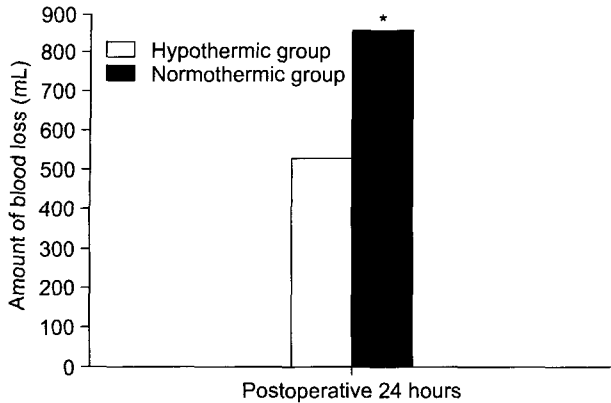


Fig. 7. The amount of blood loss for postoperative 24 hours in the hypothermic and normothermic group. The amount of blood loss for postoperative 24 hours was greater in the normothermic group than in the hypothermic group (* $p < 0.05$).

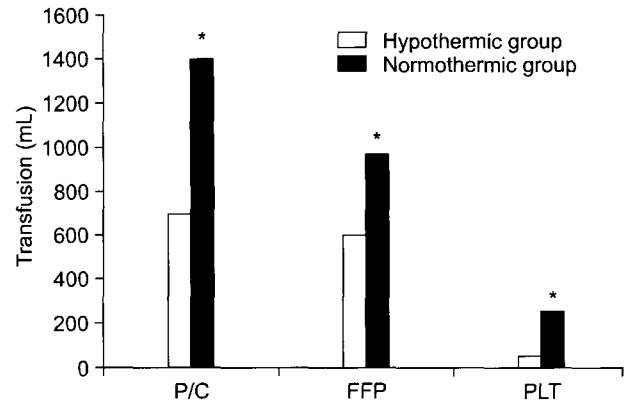


Fig. 8. The volumes of transfusion at postoperative period in the hypothermic and normothermic group. Postoperative transfusion of packed cell (P/C), fresh frozen plasma (FFP) and platelet (PLT) were more in the normothermic group than in the hypothermic group (* $p < 0.05$).

고 찰

최근 가온 심근 보호법 및 정상체온 체외순환의 임상적 이용이 증가함에 따라 여러 연구들은 심장수술 동안 cytokine 생성에 대한 저체온 체외순환과 정상체온 체외순환의 효과에 초점을 맞추고 있으며 응고계 역시 저체온에 의해 유의하게 영향을 받을 수 있다는 연구보고도 있다 [7]. 심장수술 시 염증과 출혈 반응을 줄일 수 있는 체외순환 기법의 적용은 수술 후 환자의 합병증 예방 및 회복을 위해 매우 중요한 문제이다.

저자들은 체외순환 동안 전신 관류혈액의 온도 차이에 따른 염증과 혈액학적 반응, 그리고 수술 후 출혈 상황의 차이에 연구 초점을 맞추었다. 본 연구에서 총 백혈구 수는 체외순환 시작 후 10분경에 양 군 모두 감소하였으나 저체온군의 감소 폭이 컸으며 체외순환 종료 시의 총 백혈구 수의 증가폭은 정상체온군이 컸다. 이러한 현상은 정상체온군이 저체온군보다 더 많은 백혈구 생성의 자극과 더 높은 활성화 반응을 유도할 수 있음을 시사하는 것이다. Quiroga 등[8]은 체외순환 동안 말초혈액의 백혈구 수는 골수로부터 다형핵 호중구와 그 전구세포의 방출로 인해 약 2배 가량 증가하며 이러한 증가는 저체온에 의해 억제된다고 보고하였으며, Mazer 등[9]은 정상체온 체외순환이 심장수술 초기에 과립백혈구의 증가를 유도한다고 설명한 바 있다. Chello 등[10]은 역시 정상체온 체외순환이 C3a, C5a, C5b-9와 같은 보체활성 산물의 높은 생성과 함께 더 많은 호중구 활성화를 유도한다고 보고함으로써

정상체온 체외순환의 유해한 효과를 지적하였다. 활성화된 다형핵 호중구는 모세혈관을 폐쇄시키거나 독성 유리 산소기를 생성하여 재관류 손상의 원인이 될 수 있으며 백혈구의 활성화는 직접적인 혈관손상뿐만 아니라 kinins, leukotriens, histamine의 방출을 초래하여 염증반응에 직간접적으로 관여한다.

저자들의 연구에서 관찰된 정상체온 체외순환 동안의 총 백혈구 수 증가 현상은 상기의 선행 연구 보고들을 고려해 볼 때 지속적인 혈액가온으로 인한 호중구 수의 증가에 기인한 것으로서, 환자에게 유해하게 작용할 가능성이 높다.

염증반응의 표지자로 측정된 IL-6은 생체 내에서 대식 세포, 활성화된 T 림파구, 혈관내피세포, 섬유아세포 등을 포함한 다양한 세포들로부터 분비되는 184개의 아미노산으로 구성된 물질이다. 체외순환은 IL-6의 생성을 자극하여 혈중 농도의 증가를 초래하므로 염증 반응을 증폭시키는 역할을 한다[11]. 본 연구에서도 체외순환 시작 10분에 증가한 IL-6 농도는 체외순환 종료 시 높은 비율로 상승하였다. 이와 같은 증가는 정상체온 체외순환군에서 더 높은 비율을 보임에 따라 정상체온 체외순환 기법이 저체온 체외순환 기법보다 상대적으로 더 많은 염증 반응을 일으킬 수 있다고 볼 수 있다.

Menasché 등[5,6]은 정상체온 체외순환이 IL-6를 포함한 다양한 염증성 cytokines와 세포간 부착분자(intercellular adhesion molecules)의 더 많은 생성을 유도하였다고 보고함으로써 본 연구와 일치하였다. 한편 일부 연구자들

[12,13]은 심장수술 동안 cytokines의 생성 정도에 대해 정상체온 체외순환과 저체온 체외순환 간에 유의한 차이가 없거나, 오히려 저체온 체외순환이 염증성 매개체들의 생성과 폐기능 손상 효과를 더 가져왔다고 주장함으로써 저자들의 연구 결과와 상반되었다. 그러나 염증 반응을 포함한 생리학적 대사 과정은 체온과 밀접한 관련이 있어 정상체온에 가까울수록 이와 같은 반응들이 더욱 활발히 일어나고 있다. Lederman 등[14]과 Gem 등[15]은 온도의 증가에 따른 cytokine의 방출과 관련 gene의 expression이 상승했다는 실험을 통해 cytokine 생성의 온도 의존성을 설명하였다. IL-6는 동물 실험에서 가역적인 negative inotropic 효과를 나타내었고, 'stunned myocardium'을 일으키는 중요한 요인이 될 수 있다는 연구[16]가 있음에 따라 저체온 체외순환의 IL-6 생성 및 분비를 완화시키는 효과는 환자의 회복에 유익할 것으로 생각한다.

한편 염증반응에 영향을 받는 혈액 응고계의 변화와 수술 후 출혈 경향은 환자의 유병률과 사망률의 주요 원인이 된다. 기존의 연구 보고에 의하면 심장수술 환자 중 약 10~20%가 부적절한 출혈을 보여 많은 양의 혈액제제 투여가 필요하였으며 이들 중 약 3%는 재수술을 하였다[17].

저자의 연구에서 혈소판 수는 심장수술 동안 유의하게 감소하였고 양 군 간에도 유의한 차가 없었으므로 정상체온과 저체온 체외순환 모두 혈소판 수의 감소에 비슷한 영향을 미친 것으로 보인다. 이러한 결과는 Mazer 등[9], Stensrud 등[18], Gaudino 등[19] 경우와는 일치하나 Boldt 등[20]의 결과와는 상치된다. Boldt 등[20]은 저체온이 혈소판 기능장애를 유도하여 응고 반응을 억제시키는 것으로 보고하였으나 저자의 연구의 경우 단순히 혈소판 수만을 측정하였던 관계로 체외 순환 온도의 차이가 혈소판 기능에 미친 영향은 평가할 수 없었다.

D-dimer는 섬유소의 분해 산물인 까닭에 혈중 D-dimer 농도의 상승은 섬유소 용해계의 활성화로 인식되며, 섬유소 용해계의 활성화는 수술 후 출혈의 원인이 된다. 심장수술 동안 D-dimer의 농도는 두 군 모두 증가를 보이며 체외순환 종료 시 기준치에 비해 유의한 증가를 보였고 혈소판 수의 경우와 마찬가지로 양 군 간에 차이가 없었으므로 체외순환의 관류 온도의 상이함에 따른 섬유소 용해계의 활성화에는 차이가 없음을 시사한다.

혈액응고의 조절에 있어 protein C system 역시 중요한 역할을 수행함에도 불구하고 체외순환으로 인한 영향에 관해 연구된 바가 많지 않다. Protein C system은 주로 protein C, protein S 및 endothelium-bound thrombomodulin으로

구성되어 있다. Thrombomodulin은 혈관내피에서 발견되는 물질 중 하나로서 순환 thrombin과 결합하여 복합체를 형성하며 이 복합체는 protein C의 activated protein C (ALP)로의 전환을 촉진시킨다. Activated protein C는 그것의 cofactor인 protein S와 함께 혈액응고 인자 Va 및 VIIIa를 불활성화시킨다. 게다가 protein C는 plasminogen activator inhibitor를 분해시킴으로써 섬유소 용해를 증가시킨다. Knöbl 등[21]은 저체온 체외순환 동안 protein C가 감소하였고 체외순환 종료 후에도 저하된 채로 지속되었으며 이는 심장수술 후 출혈경향의 원인이 될 수 있음을 지적하였다. Boldt 등[20]은 저체온 체외순환에서 정상체온 체외순환보다 혈소판 응집능과 protein C 및 protein S activity를 유의하게 더 감소하였다고 보고함으로써 정상체온 체외순환의 혈액학적 보호 효과를 주장하였다. 그러나 저자의 연구의 경우 오히려 정상체온군이 저체온군보다 protein C activity와 protein S activity 둘 다 유의하게 낮음으로써 정상체온군의 혈액학적 손상 효과가 시사되었다. 이와 같은 두 연구 결과간의 상이함이 어디에서 기인한 것인지 현재의 자료만으로는 규명하기 어려울 것으로 생각한다. 두 연구에서 대상이 된 환자 수, 총 체외순환 시간, 체온 유지법 및 냉각 심근보호기법 모두 비슷하였고 대동맥 교차 차단 시간은 Boldt 그룹의 경우 평균 75분, 저자의 연구의 경우 평균 86분 정도로 역시 큰 차이가 나지 않는 것으로 판단된다. 다만 차이점은 Boldt 그룹의 경우 냉각 Bretschneider's 심정지액을 최초 주입 후 매 20분마다 일정액을 추가로 주입한데 비해, 저자의 연구의 경우 냉각 HTK 심정지액을 단 1회만 주입하는 방법을 택하였고, 대상환자의 특성은 Boldt 그룹의 경우 모두 관상동맥우회 수술 환자였었고 본 연구의 경우 대부분 관막환자였었다. 이러한 두 가지 차이점이 연구 결과에 어떤 차이를 발생시켰을 가능성은 있으나 보다 정확한 규명을 위한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

체외순환 시 관류온도의 차이에 따른 수술 후 출혈경향과 수혈량에 관해 Mazer 등[9], Gaudino 등[19], Yau 등[22], Dennehy 등[23]은 저체온 체외순환과 정상체온 체외순환 간에 유의한 차이가 없었다고 보고한 반면 Rasmussen 등[23]은 정상체온군이 저체온군에 비해 수술 후 출혈량이 더 많았다고 보고하였다. 그러나 Boldt 등[7,20]과 Tönz 등[24]은 정상체온 체외순환이 저체온 체외순환보다 수술 후 출혈량이나 혈액제제 투여량이 유의하게 낮았다고 보고하였다.

저자들의 연구의 경우 수술 후 24시간 출혈량과 혈액제

제(농축적혈구, 신선냉동혈장, 농축혈소판) 사용량 모두 저체온군이 정상체온군보다 유의하게 낮음으로써 저체온 체외순환의 혈액학적 보존 효과를 시사하였다. 이와 같이 기존의 여러 연구들과 본 연구의 결과 사이에 설명 가능한 몇 가지 차이점이 보인다.

수술 후 출혈량과 혈액제제 투여에 관해 정상체온 체외순환이 특별한 장점이 없다는 연구들과 정상체온 체외순환의 유용성을 주장한 연구들의 대동맥 교차차단 시간과 총 체외순환 시간은 본 연구보다 대부분 짧았고, 대상 환자들은 타 연구들의 경우 대부분이 관상동맥 우회수술 환자였는데 비해 저자들의 연구에서는 대부분 관막관련 심질환자들이었다. 수술 후 출혈경향을 포함한 심장수술에 따른 대부분의 합병증이나 병태생리는 대동맥 교차차단 시간 및 총 체외순환 시간과 양의 상관성이 있음은 잘 알려진 사실이다. 따라서 보다 긴 대동맥 교차차단 시간과 체외순환 시간이 소요된 본 연구와 상대적으로 짧은 시간이 소요된 타 연구들 사이에는 상반된 결과의 발생 가능성이 높으며, 또한 관상동맥 우회수술의 경우 다른 심장수술과 달리 심장절개를 거의 하지 않으므로 출혈 가능성 또한 상대적으로 낮다. 저자들의 연구에서 저체온군이 수술 후 출혈량과 혈액제제 사용량이 보다 적었던 이유는 이미 전술한 염증성 반응과도 깊은 연관이 있을 것으로 생각한다. Ferroni 등[25]은 저체온 체외순환 동안 염증성 cytokine인 IL-1 β 및 IL-6와 혈소판 활성화 사이에 깊은 상관성이 있다고 보고함으로써 체외순환에 따른 염증 반응과 출혈성 결함 사이의 밀접한 연관성을 보고하였다.

이상의 연구결과로 체외순환의 적용이 필요한 대부분의 선천성 심질환과 관막질환 수술 시에 정상체온 체외순환 기법보다 중등도 저체온 체외순환 기법이 더 바람직할 것으로 판단된다. 그러나 경도 체외순환 기법과 중등도 체외순환 기법간의 비교연구는 향후 또 다른 연구과제가 되어야 할 것이다.

결 론

심장 수술 시 중등도 저체온 체외순환이 정상체온 체외순환에 비하여 염증반응 생성률과 수술 후 출혈량 및 혈액제제 투여량도 적었다. 그러므로 중등도 저체온 체외순환의 이용이 염증반응과 수술 후 출혈을 완화시켜 심장 수술 후 환자의 회복에 도움이 된다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Moore FD, Warner KG, Assousa S, Valeri CR, Khuri SK. *The effect of complement activation during cardiopulmonary bypass.* Ann Surg 1988;208:95-103.
2. Singh AK, Feng WC, Bert AA, Rotenberg FA. *Warm body, cold heart surgery: Clinical experience in 2817 patients.* Eur J Cardiothorac Surg 1993;7:225-30.
3. The Warm Heart Investigators. *Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery.* Lancet 1994;343:559-63.
4. Cho KH, Park KT, Kim KH, Choi SC, Choi KL, Hwang YH. *Comparison of effects on normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass on cerebral metabolism during cardiac surgery.* Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2002;35:420-9.
5. Menasché P, Haydar S, Peynet J, et al. *A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery: The temperature-dependent release of cytokines.* J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:293-9.
6. Menasché P, Peynet J, Larivière J, et al. *Does normothermia during cardiopulmonary bypass increase neutrophil-endothelium interactions?* Circulation 1994;90:275-9.
7. Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Bill S, Dapper F, Hempelmann G. *Platelet function in cardiac surgery: Influence of temperature and aprotinin.* Ann Thorac Surg 1993;55:652-8.
8. Quiroga MM, Miyagishima R, Haendschen LC, Glovski M, Martin BA, Hogg JC. *The effect of body temperature on leukocyte kinetics during cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1985;90:91-6.
9. Mazer CD, Hornstein A, Freedman J. *Platelet activation in warm and cold heart surgery.* Ann Thorac Surg 1995;59:1481-6.
10. Chello M, Mastroroberto P, Romano R, Ascione R, Pantaleo D, De Amicis V. *Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: A randomized comparison of hypothermic and normothermic circulation.* Eur J Cardiothorac Surg 1997;11:162-8.
11. Park KH, Choi SC, Han IY, Choi KL, Choi KJ, Cho KH. *Relationship between Interleukin-6 production and inflammatory response during cardiopulmonary bypass.* Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:407-18.
12. Grünenfelder J, Zünd G, Schoeberlein A, et al. *Expression of adhesion molecules and cytokines after coronary artery bypass grafting during normothermic and hypothermic cardiac arrest.* Eur J Cardiothorac Surg 2000;17:723-8.
13. Nappi G, Torella M, Romano G. *Clinical evaluation of normothermic cardiopulmonary bypass and cold cardioplegia.* J Cardiovasc Surg 2002;43:31-6.
14. Lederman HM, Brill CR, Murphy P. *Interleukin 1-driven*

- secretion of interleukin 2 is highly temperature dependent. *J Immunol* 1987;138:3808-11.
15. Gern JE, Jayman JR, Goldberg LI, Murphy PA, Lederman HM. *Temperature is a powerful promotor of interleukin 2 transcription.* *Cytokine* 1991;3:389-97.
 16. 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;108:626-35.
 17. Bick RL. *Hemostasis defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices and other extracorporeal circuits.* *Semin Thromb Hemost* 1985;11:249-80.
 18. Stensrud PE, Nuttall GA, de Castro MA, et al. *A prospective, randomized study of cardiopulmonary bypass temperature and blood transfusion.* *Ann Thorac Surg* 1999;67:711-5.
 19. Gaudino M, Zamparelli R, Andreotti F, et al. *Normothermia does not improve postoperative hemostasis nor does it reduce inflammatory activation in patients undergoing primary isolated coronary artery bypass.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:1092-100.
 20. Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G. *Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: Do changes in coagulation differ?* *Ann Thorac Surg* 1996; 62:130-5.
 21. Knöbl PN, Zilla P, Fasol R, Müller MM, Vukovich T. *The protein C system in patients undergoing cardiopulmonary bypass.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:600-5.
 22. Yau TM, Carson S, Weisel RD, et al. *The effect of warm heart surgery on postoperative bleeding.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1155-63.
 23. Dennehy KC, Nathan HJ. *The effect of mild hypothermia on bleeding following coronary artery bypass graft surgery [Abstract].* *Anesth Analg* 1997;84:S70.
 24. Rasmussen LS, Sztuk F, Christiansen M, Elliot MJ. *Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass during repair of congenital heart disease.* *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:563-6.
 25. Tönz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, et al. *Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass: A randomized, controlled trial.* *Ann Thorac Surg* 1995;59: 137-43.
 26. Ferroni P, Speziale G, Ruvolo G, et al. *Correlation between platelet activation and inflammatory response during hypothermic cardiopulmonary bypass.* *Thomb Haemost* 1998;80: 58-64.

=국문 초록=

배경: 심혈관 수술 시 일반적으로 사용하는 저체온 체외순환이 세포의 저체온 손상, 말초혈관계의 비정상적 반응 및 수술 후 높은 출혈 경향을 일으키는데 비해 정상체온 체외순환은 이러한 저체온 체외순환의 유해한 효과들을 예방하고 심장의 빠른 회복을 가져다준다고 한다. 저자들의 연구는 염증 및 혈액학적 반응에 대한 저체온 체외순환과 정상체온 체외순환의 영향을 비교하기 위해 전향적으로 실시되었다. 대상 및 방법: 심장수술이 계획된 34명의 성인 환자들을 연구목적에 따라 무작위로 저체온 체외순환군(비인두 온도 26~28°C, n=17, 저체온군)과 정상체온 체외순환군(비인두 온도 >35.5°C, n=17, 정상체온군)으로 나누었다. 심근보호는 양 군 모두 비혈액성 냉각심정지법을 적용하였다. 환자들로부터 체외순환 시작 전(Pre-CPB), 체외순환 실시 10분(CPB-10), 체외순환 종료 후(CPB-OFF)에 요골동맥으로부터 혈액을 채취하여 총 백혈구 수, 혈소판 수, interleukin-6 (IL-6) 농도의 변화율(백분율로 표시), D-dimer 농도, protein C 활성도 및 protein S 활성도를 측정하였고 수술 후 24시간 출혈량, 혈액제제 사용량도 조사하여 양 군 간에 비교 평가하였다. 결과: Pre-CPB에 비해 CPB-OFF의 경우 정상체온군의 총 백혈구 수($10,032 \pm 65/\text{mm}^3$) 및 IL-6 증가율($353 \pm 7.0\%$)이 저체온군의 총 백혈구 수($7,254 \pm 48/\text{mm}^3$) 및 IL-6 증가율($298 \pm 7.3\%$)보다 유의하게 높았다($p=0.02$ 및 $p=0.03$). 그러나 정상체온군의 protein C activity ($32 \pm 3.8\%$) 및 protein S activity ($35 \pm 4.1\%$)는 저체온군의 protein C activity ($45 \pm 4.3\%$) 및 protein S activity ($51 \pm 3.8\%$)보다 유의하게 낮았다($p=0.04$ 및 $p=0.009$). 체외 순환 중 혈소판 수와 D-dimer 농도의 변화는 양 군 간에 유의한 차이가 없었다. 정상체온군의 수술 후 24시간 출혈량(850 ± 23.2 mL) 및 수혈을 위한 농축적혈구($1,402 \pm 20.5$ mL), 신선냉동혈장(970 ± 20.8 mL), 농축혈소판(252 ± 6.4 mL) 사용량은 저체온군의 수술 후 24시간 출혈량(530 ± 21.5 mL) 및 수혈을 위한 농축적혈구(696 ± 15.7 mL), 신선냉동혈장(603 ± 18.2 mL), 농축혈소판(50 ± 0.0 mL) 사용량보다 유의하게 더 높았다($p=0.04$ 및 $p=0.01$, $p=0.04$, $p=0.01$). 결론: 정상체온 체외순환은 저체온 체외순환에 비해 더 높은 염증반응, 수술 후 더 많은 출혈 및 혈액제제 사용량의 증가를 유발하므로, 저자들은 심장수술 시 정상체온 순환법을 일상적으로 사용하기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

- 중심 단어 : 1. 심장수술
2. 체외순환
3. 혈액
4. 온도