

체외순환에서 박동 혈류와 비박동 혈류가 신장의 조직관류에 미치는 영향

김현구* · 손호성* · 방영호** · 박성영*** · 김광택* · 선 경* · 김학제*

Effect of Pulsatile Versus Nonpulsatile Blood Flow on Renal Tissue Perfusion in Extracorporeal Circulation

Hyun Koo Kim, M.D.*, Ho Sung Son, M.D.*, Yong Hu Fang, M.D.**
Sung Young Park, M.Sc.***, Kwang Taik Kim, M.D.*, Kyung Sun, M.D.*, Hark Jei Kim, M.D., Ph.D.*

Background: It has been known that pulsatile flow is physiologic and more favorable to tissue perfusion than nonpulsatile flow. The purpose of this study is to directly compare the effect of pulsatile versus nonpulsatile blood flow to renal tissue perfusion in extracorporeal circulation by using a tissue perfusion measurement system. **Material and Method:** Total cardiopulmonary bypass circuit was constructed to twelve Yorkshire swines, weighing 20~30 kg. Animals were randomly assigned to group 1 (n=6, nonpulsatile centrifugal pump) or group 2 (n=6, pulsatile T-PLS pump). A probe of the tissue perfusion measurement system (QFlow™-500) was inserted into the renal parenchymal tissue. Extracorporeal circulation was maintained for an hour at a pump flow of 2 L/min after aortic cross-clamping. Tissue perfusion flow of the kidney was measured at baseline (before bypass) and every 10 minutes after bypass. Serologic parameters were collected at baseline and 60 minutes after bypass. **Result:** Baseline parameters were not different between the groups. Renal tissue perfusion flow was substantially higher in the pulsatile group throughout the bypass (ranged 48.5~64 in group 1 vs. 65.8~88.3 mL/min/100 g in group 2, p=0.026~0.45). The difference was significant at 30 minutes bypass (47.5±18.3 in group 1 vs. 83.4±28.5 mL/min/100 g in group 2, p=0.026). Serologic parameters including plasma free hemoglobin, blood urea nitrogen, and creatinine showed no differences between the groups at 60 minutes after bypass (p=NS). **Conclusion:** Pulsatile flow is more beneficial to tissue perfusion of the kidney in short-term extracorporeal circulation. Further study is suggested to observe the effects to other vital organs or long-term significance.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2005;38:13-22)

Key words: 1. Extracorporeal circulation
2. Pulsatile flow
3. Perfusion
4. Perfusion pressure

*고려대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Korea University Medical College, Seoul, Korea

**고려대학교 BK21 의과학사업단

Biomedical Science of Brain Korea 21, Korea University, Seoul, Korea

***한국인공장기센터

Korea Artificial Organ Center, Korea University, Seoul, Korea

†본 연구는 보건복지부 의료공학융합기술개발사업의 특정센터연구지원(휴대형 완전이식형 인공내분비순환장치개발센터: 02-PJ3-PG6-EV09-0001)에 의해 수행되었음.

‡공지사항 : 본 논문은 대한흉부외과학회 제35회 추계학술대회에서 발표되었음.

논문접수일 : 2004년 8월 6일, 심사통과일 : 2004년 10월 27일

책임저자 : 선 경 (136-705) 서울특별시 성북구 안암동 5가 126-1번지, 고려대학교 의료원 흉부외과 (Tel) 02-920-5559, (Fax) 02-927-3104, E-mail: ksunmd@kumc.or.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

1953년 Gibbon[1]에 의해 처음으로 체외순환기를 이용한 심장수술이 성공하면서 심장수술의 기법은 비약적인 발전을 이루었다. 이러한 심장수술 기법의 발전으로 좀더 정교하면서도 안정적인 체외순환기를 필요해졌고, 이에 맞추어 체외순환기 역시 계속적인 기술적 발전을 거듭하였을 뿐 아니라, 현재에는 심장수술의 보조장치의 개념 외에도, 급성 심부전, 혹은 폐부전과 같은 응급상황에서의 체외순환 보조장치로도 사용되고 있으며, 최근에는 말기 심부전에서 심장이식수술 전의 가교(Bridge) 역할도 하는 등[2] 사용 영역이 점차 확대되고 있다.

반세기가 지나는 동안 체외순환기는 많은 기술적인 발전을 거듭해 왔음에도 불구하고, 몇 가지 중요한 한계점에서 벗어나지 못하고 있다. 그 중 한 가지는 혈액이 체외를 순환하면서 발생하는 열증성 반응이고, 또 하나는 펌프를 통해 제공되는 혈류가 비생리적인 비박동성이라는 것이다. 본 연구에서는 이들 중 기존의 체외순환기에 의해 제공되는 비박동성 혈류를 개선하고자 한 점에 초점을 맞추었다.

현재 사용되는 체외순환기에서 혈액 박출을 위한 펌프 장치는 비박동성 원심펌프가 주로 사용되는데 비박동식 원심펌프에 의한 비박동성 혈류는 막형 산화기가 부착된 순환회로의 회로내 압력이 높지 않고 혈구 세포 손상이 적다는 장점이 있으나, 말초조직 관류에 불리하여 생체요구량을 맞추기 위해서는 박동성 혈류에 비해 약 20~30% 많은 펌프 박출량이 필요하며 조직내 산소 교환이 잘 안 되고 막형 산화기에서의 산소교환 능력이 박동성 혈류보다 낮다는 단점이 있는 것으로 알려져 있다[3]. 이러한 단점은 인체의 생리적 혈류가 박동성인데 비해 체외순환기에서 제공되는 혈류는 비박동성이라는 점에서 기인한다고 판단되어 박동성 혈류를 제공하는 체외순환기를 개발하려는 시도가 계속되어 왔다.

그러나 박동성 혈류를 제공하기 위해서는 복잡한 구조의 기계장치가 필요할 뿐 아니라 막형 산화기 전방에 급격한 압력이 걸리면서 그에 따른 혈구세포의 손상이 심하게 발생하는 위험성이 있었다[4]. 이와 같은 안정성에 대한 문제점은 박동성 혈류를 제공하는 체외순환기가 현재 까지 보편적으로 사용되지 못하고 있는 중요한 원인이다.

그러나, 이에 앞서 해결되어야 할 점은 인체의 생리적 혈류가 박동성이라고 해서 체외순환에서도 과연 박동성 혈류가 비박동성 혈류에 비해 더 생리적이라고 할 수 있는가라는 의문이다. 1996년 Nose등은 체외순환 조건에서

비박동성 혈류가 박동성 혈류에 비해 20% 이상의 혈액 박출량을 제공했을 때 6주가 경과하면서 15 mmHg의 맥동압이 분당 40회 정도로 발생한다고 하였고, 이 맥동압은 시간이 지나면서 더 증가하는 경향이 있다고 하였다. 저자들은 이런 현상이 체외순환 조건에서 비박동성 혈류가 인체에 생리적 적응을 하는 과정이라고 하면서, 혈액 박출량만 높다면 비박동성 혈류를 제공하는 체외순환기가 더욱 안정적인 혈류를 제공할 수 있다고 하였다[5].

그러나, 대부분의 연구에서 인체에 생리적인 박동성 혈류가 비박동성 혈류에 비해 우수할 것이라는 가설을 설정하고 이를 증명하기 위한 수많은 실험이 진행되었으며, 이 실험들의 초점은 체외순환 조건에서 이 두 종류의 혈류가 말초조직 관류에 어떤 영향을 미치는가에 대한 것이었다.

말초조직 관류는 말초조직의 대사와 기능에 직접적인 영향을 끼치는 요소로 여러 가지 측정방법이 있다. 레이저 도플러 혈류측정법(Laser Doppler-flowmetry)은 절대적 수치가 아닌 상대적 수치의 관류를 측정하며 헤마토크리트(Hct), 적혈구 전도 속도(ESR), 조직 유형 등의 영향을 받을 수 있다는 단점이 있고[6], 방사선 미세구법(radioactive microsphere method)은 동물 실험에는 적합하나 실제 임상에서는 사용이 적합하지 않다는 단점이 있다[7]. 이외에도 수소이온 제거법(H₂ clearance method), 양자방출 단층 촬영술(Positron Emission Tomograph, PET), 자기공명영상장치(Magnetic Resonance Imaging, MRI) 등이 있으나 정확한 조직관류를 측정하기에는 한계가 있었다. 따라서, 두 종류의 혈류가 말초조직 관류에 어떠한 영향을 미치는가에 대해 실제적으로 정확한 비교를 하기가 어려웠고, 이로 인해 체외순환 조건에서 박동성 혈류의 우월성을 구체적으로 입증하기는 어려웠다.

그러나, 최근에는 열확산법(Thermal Diffusion Technique)을 이용하여 실시간 및 연속적으로 절대적 수치의 말초조직 관류를 직접적으로 측정할 수 있는 관류 측정기(QFlow™-500)가 개발되어 뇌[8], 간[9], 신장[10] 등의 조직관류 측정에 유용하게 사용되고 있다.

본 연구에서는 이중구동펌프를 이용해 비교적 안정성 있는 박동성 혈류를 제공하는 T-PLS (Twin-Pulse Life Support)[11]를 사용하는 군을 대조군으로 설정하여 체외순환 조건에서 박동성 혈류가 비박동성 혈류보다 말초조직 관류에 우월할 것이라는 가설을 직접 증명하기 위해 계획되었다. 실험의 목표는 최근 개발된 QFlow™-500 관류측정기가 열확산 탐침(Thermal Diffusion Probe, TDP)을 이용하

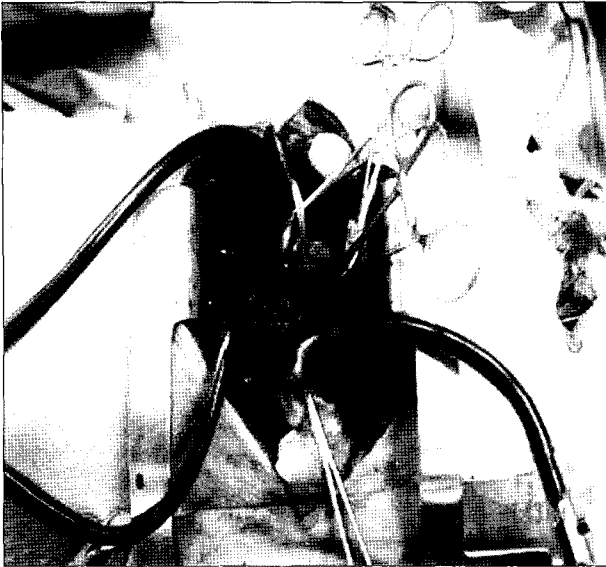


Fig. 1. Operative view ; Total circulatory arrest with aortic cross clamp.

여 실시간 및 연속적으로 절대적 수치의 말초조직 관류를 직접적으로 측정할 수 있음을 이용하여 체외순환 조건에서 박동 혈류와 비박동성 혈류가 신장의 조직관류에 미치는 영향을 직접 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 실험디자인 및 모델

박동성과 비박동성 펌프에 의해 발생한 혈류가 순수하게 신장에 미치는 영향을 알아보기 위해 대동맥 차단을 통한 총 체외순환 기법을 사용하여 심장의 박동이 혈류에 미치는 영향을 배제하였다. 9 볼트의 직류전지로 심정지를 유도하였고, 대동맥 결자를 이용해 대동맥을 차단하고, 우심방과 대동맥을 우회하는 총 체외순환 기법을 사용하였다(Fig. 1). 조직관류의 측정은 열확산법을 이용하여 실시간으로 연속적인 측정이 가능한 QFlow™-500 관류측정기(QFlow™-500 Perfusion Measurement System, Thermal Technologies Inc., Cambridge, MA, USA)의 열확산 탐침(Thermal Diffusion Probe, TDP)(Fig. 2)을 체외순환 조건에서도 비교적 안정적인 자료를 얻을 수 있는 신장의 피질에 삽입하였다(Fig. 3).

2) 실험동물 및 실험군

암수 구별 없이 몸무게가 25~40 kg 사이의 돼지(York-

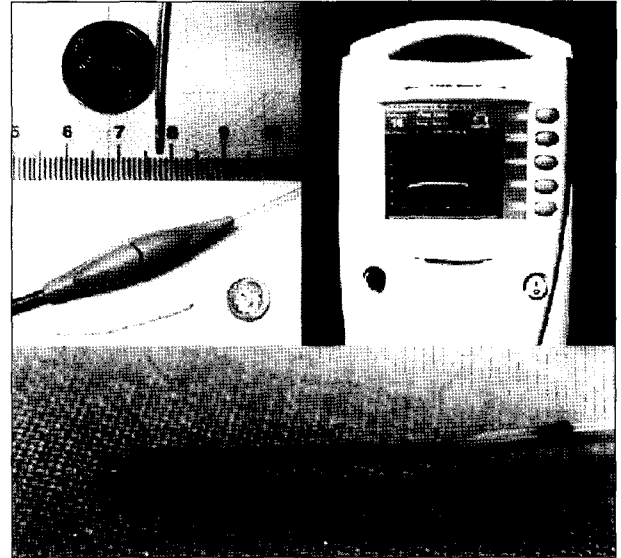


Fig. 2. Qflow™-500 Perfusion measurement system including microinvasive Thermal Diffusion Probe (TDP).



Fig. 3. Thermal Diffusion Probe (TDP) was inserted into the renal cortex.

shire Swine) 12마리를 대상으로 하여 제 1군은 비박동성 펌프인 Biopump (Bio-Source™200, Biomedicus, Minneapolis, USA)를 이용한 군(n=6), 제 2군은 박동성 펌프인 T-PLS (Twin-Pulse Life Support, SL-1000, Newheartbio Co., Seoul, Korea)를 이용한 군(n=6)으로 나누어 분류하였고, 예비연구를 시행한 7마리와 실험 중에 기기 손상과 술기

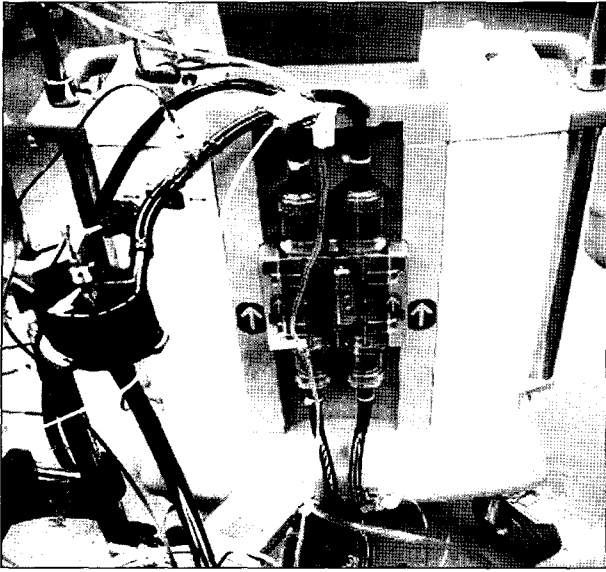


Fig. 4. T-PLS (Twin-Pulse Life Support, pulsatile pump, Twin-Pulse Life Support, SL-1000, Newheartbio Co., Seoul, Korea).

미숙이 있었던 4마리의 동물은 실험 대상에서 제외되었다.

3) 실험동물 관리

고려대학교 대학원 의학과에서 발행한 실험동물 관리 지침서의 기준에 준하였다.

4) 마취 방법

실험동물을 10 mg/kg의 케타민(Ketamine)으로 전처치하였다. 전처치된 동물의 몸무게를 측정하고 수술대로 옮겨, 피부에 바늘형 심전도 전극(Lead II)를 부착하고 기관 절개술을 통해 6~7 프렌치의 기관내 튜브로 기도 삽관을 시행하였다. 마취유지를 위하여 기관내 튜브를 호흡기(Dameca type:10750, Fabr:1968, Copenhagen, Denmark)에 연결하여 N₂O/O₂를 1:1 L/min, enflurane 1 vol %를 흡입시켰다. 기계적 환기를 위하여 일회호흡량을 10~15 mL/kg, 호흡수를 분당 30~35회로 하였고 흡입 산소 분압은 60%를 유지하였다. 실험동물의 우측 경정맥을 20 게이지 카테테르(Angiocatheter, Arrow, USA)를 이용해 확보하고, 5~10 mg/kg의 펜토탈 소듐(Pentothal Sodium)을 정주하고, 실험동물의 자발적 호흡을 방지하기 위하여 비탈분극성 근이완제인 노큐론(Norcuron, Vecuronium Bromide) 4 mg을 투여하였다. 마취를 지속적으로 유지하기 위해 필요한 경우 이들을 주기적으로 재투여하였다. 수술 중 감시장치를

위하여 우측 경동맥에 싹시봉합(purse-string suture)을 이용하여 20 게이지 카테테르를 거치하여 지속적으로 동맥압을 측정하였다.

5) 실험 방법

동물을 양와위로 하여 3번 늑골간 사이로 횡흉골 절개술(clamshell Incision)을 시행하였다. 양쪽 내흉 동맥(internal mammary artery)을 박리, 절찰한 후 흉골을 절단하였고, 심낭을 박리하고 절개하여 심장을 노출시키고, 움직이지 않도록 봉합사를 이용하여 흉골에 고정하였다. 좌측 측하복부를 절개하여 신장을 노출한 뒤 QFlow™-500 관류 측정기의 열확산 탐침(TDP)을 신장의 피질 내에 2~3 cm 깊이로 거치하였다. 혈액학과 관류 측정을 포함한 모든 감시 장치의 거치가 완료된 후, 헤파린을 3 mg/kg을 투여하였다. 정맥혈 유입을 위해 22 프렌치 캐놀라를 우심방 이개부, 그리고 22 프렌치 캐놀라를 하대정맥에 거치하고 16 프렌치 캐놀라를 대동맥 기시부에 거치한 후, 1군은 Biopump에 2군은 T-PLS에 연결하였다. 체외순환장치를 가동한 후, 9 볼트의 직류전기로 심정지를 유도하면서 대동맥을 차단하여 총 심폐우회술을 시행하였다. 실험이 진행되는 60분 동안 pump flow는 2 L/min을 유지하였다. 최종 관찰이 끝난 후 실험동물은 마취상태에서 안락사시킨 후 실험실 규정에 따라 폐기하였다.

6) 관찰지표 측정

(1) 지표: 다기능 감시 모니터를 사용하여 혈액학 지표를 측정하였고 관류측정기를 이용하여 신장의 관류량을 측정하였으며, 채혈을 통하여 혈액지표를 다음과 같이 측정하였다.

① 혈액학 지표

혈압(Blood Pressure, mmHg)

수축기(Systol)

이완기(Diastol)

맥동압(Pulse Pressure)

평균 관류압(Mean Perfusion Pressure)

② 신장의 조직관류치

조직 관류치(Tissue Perfusion Flow, mL/min/100 g)

k value (Tissue Conductivity)

③ 혈액지표

전혈구 계산(CBC)

전해질(Electrolytes)

혈액 뇨질산(BUN)

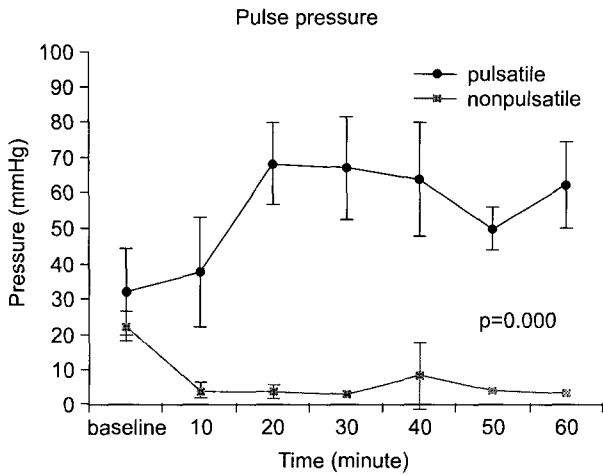


Fig. 5. Changes in pulse pressure according to the extracorporeal circulation in swine. Group 1: nonpulsatile pump, Group 2: pulsatile pump.

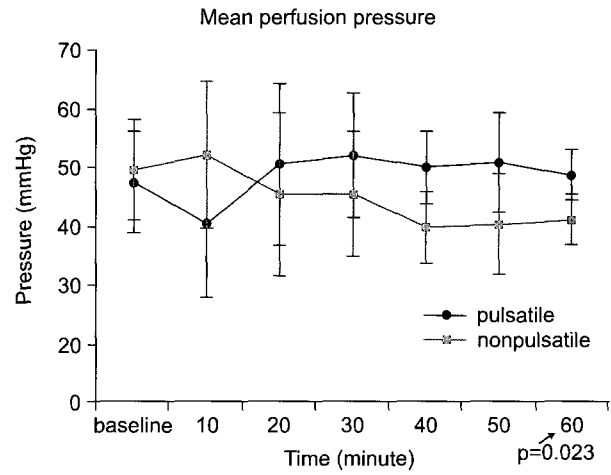


Fig. 6. Changes in mean perfusion pressure according to the extracorporeal circulation in swine. Group 1: nonpulsatile pump, Group 2: pulsatile pump.

크레아티닌(Creatinine)

동맥혈가스분석(ABGA)

혈장 용혈헤모글로빈(Plasma Free Hemoglobin)

(2) 관찰시기: 혈액학 지표와 조직관류치는 체외순환 전과 가동 후 매 10분마다 측정하여 60분까지 측정하였고, 혈액지표는 체외순환 전과 가동 후 60분에 채혈하였다.

7) 통계적 처리

각 관찰지표의 군간 비교는 STATISTICA 통계프로그램 (Version 6.0)의 Student's *t*-test를 이용하였고, $p < 0.05$ 이하인 경우 유의하다고 간주하였다.

결 과

1) 기초 지표

몸무게는 두 군간에 차이가 없었으며(1군; 26.2 ± 2.93 kg, 2군; 30.2 ± 6.43 kg, $p=NS$), pump flow 역시 1군에서 72 ± 7.5 mL/min/kg, 2군에서 69 ± 13.7 mL/min/kg ($p=NS$)로 두 군간에 차이가 없었다.

2) 혈액학 지표

혈류의 박동성을 나타내는 맥동압(맥동압=수축기 압력-이완기 압력)은 체외순환전에는 두 군간에 차이가 없었지만, 체외순환 이후부터는 1군에서 5 ± 2 mmHg, 2군에서 58 ± 8 mmHg로 체외순환 내내 2군에서 월등히 높게 나타

났다($p=0.00$)(Fig. 5).

평균 관류압은 체외순환 전 1군에서 47 ± 8.6 mmHg, 2군에서 48 ± 12.7 mmHg로 두 군 간에 차이가 없었다($p=NS$). 시간의 경과에 따라 각 시간별로 비교한 평균 관류압은 체외순환 직후 10분까지는 2군이 1군에 비해 낮은 경향을 보였으나(1군; 52.2 ± 12.5 mmHg, 2군; 40.5 ± 7.9 mmHg, $p=NS$), 체외순환 20분 이후부터는 2군에서 더 높은 경향이 있었고(1군; $39.8 \sim 45.5$ mmHg, 2군; $48.7 \sim 52$ mmHg, $p=0.023 \sim 0.48$), 특히 60분에서의 평균 관류압은 통계적으로 유의하게 높았다(1군; 41.2 ± 4.3 mmHg, 48.7 ± 5.4 mmHg, $p=0.023$)(Fig. 6).

3) 조직 관류(Fig. 7)

조직의 전도성을 나타내는 k 값을 6.23 mW/cm²C을 넘지 않도록 하여 측정된 조직관류치에 정확성을 부여하였다.

체외순환 전 측정된 신장 관류치는 1군에서 44.3 ± 13.3 mL/min/100 g, 2군에서 51 ± 27.8 mL/min/100 g으로 차이가 없었으나($p=NS$), 시간의 경과에 따라 각 시간별로 비교한 신장 관류치는 체외순환을 시작한 이후부터는 2군에서 지속적으로 더 높은 경향이 있었으며(1군; $48.5 \sim 64$ mL/min/100 g, 2군; $65.8 \sim 88.3$ mL/min/100 g, $p=0.026 \sim 0.45$), 특히 30분에서의 측정값은 통계적으로 유의하게 높았다(1군; 47.5 ± 18.3 mL/min/100 g, 2군; 83.4 ± 28.5 mL/min/100 g, $p=0.026$)(Fig. 7).

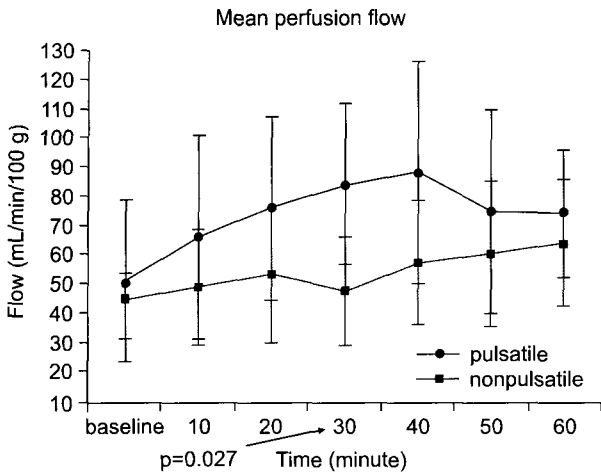


Fig. 7. Changes in mean perfusion flow according to the extracorporeal circulation in swine. Group 1: nonpulsatile pump, Group 2: pulsatile pump.

4) 혈액 검사(Table 1, 2)

혈액 뇨질산은 체외순환 전(제 1군; 12.5 ± 5.9 mg/dl, 제 2군; 15.7 ± 3.2 mg/dl, $p=NS$)과 60분 후(제 1군; 12.3 ± 5.8 mg/dl, 제 2군; 12.8 ± 1.5 mg/dl, $p=NS$)에 두 군 간의 차이는 없었고, 크레아티닌도 체외순환 전(제 1군; 1.03 ± 0.21 mg/dl, 제 2군; 1.10 ± 0.20 mg/dl, $p=NS$)과 60분 후(제 1군; 1.03 ± 0.16 mg/dl, 제 2군; 1.07 ± 0.24 mg/dl, $p=NS$)에 두 군 간의 차이는 없었다.

용혈헤모글로빈 역시 체외순환 전(제 1군; 6.84 ± 3.26 mg/dl, 제 2군; 10.53 ± 4.13 mg/dl, $p=NS$)과 60분 후(제 1군; 8.36 ± 3.26 mg/dl, 제 2군; 11.33 ± 5.55 mg/dl, $p=NS$)에 두 군 간의 차이가 없었다. 그 외 전혈구 계산, 동맥혈가스분석, 전해질 값도 체외순환 전과 60분 후에 차이가 없었다.

고 찰

체외순환기를 이용한 심장수술이 시작된 이후로 불가능하리라 생각했던 많은 심장 질환들에 대한 치료가 전 세계적으로 시행되고 있고, 치료 기법 또한 나날이 발전해 가고 있다. 그러나, 혈액이 인체가 아닌 체외를 순환하는 과정에서 발생하는 문제점들은 앞으로 해결해야 할 또 하나의 과제가 되고 있다.

이러한 문제점들의 대부분은 체외순환 후 발생하는 주요장기의 기능 부전인데, 특히 신장은 주요장기임에도 불구하고 심부전의 초기에 쉽게 손상을 받는 장기이다. 급

Table 1. Changes in Laboratory results according to the extracorporeal circulation in swine. Group 1: nonpulsatile pump, Group 2: pulsatile pump

	Pre-ECC	ECC 1 hr	
BUN (mg/dl)			
Nonpulsatile	12.5 ± 5.9	12.3 ± 5.8	(p=NS)
Pulsatile	15.7 ± 3.2	12.8 ± 1.5	
Creatinine (mg/dl)			
Nonpulsatile	1.03 ± 0.21	1.03 ± 0.16	(p=NS)
Pulsatile	1.10 ± 0.20	1.07 ± 0.24	
Plasma free hemoglobin (mg/dl)			
Nonpulsatile	6.84 ± 3.26	8.36 ± 3.26	(p=NS)
Pulsatile	10.53 ± 4.13	11.33 ± 5.55	
WBC (10^3 /ul)			
Nonpulsatile	11933 ± 4543	6796 ± 6759	(p=NS)
Pulsatile	18000 ± 9439	8033 ± 7435	
Hemoglobin (g/dl)			
Nonpulsatile	8.1 ± 1.8	5.0 ± 2.5	(p=NS)
Pulsatile	8.2 ± 2.2	4.3 ± 1.2	
Hematocrit (%)			
Nonpulsatile	25.0 ± 5.5	15.7 ± 7.7	(p=NS)
Pulsatile	25.6 ± 6.5	13.9 ± 3.6	
Platelet (10^3 /ul)			
Nonpulsatile	451500 ± 226677	254166 ± 120024	(p=NS)
Pulsatile	434500 ± 135270	201333 ± 84666	

Values are mean \pm SD. ECC=Extracorporeal circulation.

성 심부전과 같은 심박출량이 급격히 감소하는 상태에서 인체는 생리적 반응을 통해 뇌와 심장으로 흐르는 혈류는 높게 유지하고 기타 말초 장기로 흐르는 혈류는 감소하는 혈류의 재분배가 일어나게 되는데, 말초 조직인 피부와 근육으로 흐르는 혈류가 감소한 다음으로 신장으로 흐르는 혈류가 감소하게 된다[12]. 이러한 이유로 인해 체외순환 조건에서 신장의 혈류를 유지해서 신장 기능을 보존하기 위한 여러 연구가 시도되고 있다.

비박동성 혈류를 제공하는 체외순환기가 전 세계적으로 표준으로 사용되고 있는 현재 심장수술 후 급성 신부전이 발생하는 경우는 1~30% 정도로 다양하게 보고되었고, 특히 투석을 필요로 하는 경우는 1~5%로 보고되었다[13]. 체외순환 조건에서 심장수술 후 발생하는 급성 신부전의 원인은 여러 가지 변수가 원인이 되기도 하지만 인체에 비생리적인 비박동성 혈류를 제공하는 체외순환

Table 2. Changes in laboratory results according to the extracorporeal circulation in swine. Group 1: nonpulsatile pump, Group 2: pulsatile pump

	Pre-ECC	ECC 1 hr	
PH			
Nonpulsatile	7.50 ± 0.08	7.38 ± 0.07	(p=NS)
Pulsatile	7.39 ± 0.09	7.30 ± 0.17	
PCO ₂ (mmHg)			
Nonpulsatile	33.6 ± 11.50	43.0 ± 6.24	(p=NS)
Pulsatile	46.0 ± 12.08	39.6 ± 4.36	
PO ₂ (mmHg)			
Nonpulsatile	220.6 ± 91.10	287.0 ± 30.12	(p=NS)
Pulsatile	228.0 ± 98.32	286.4 ± 63.20	
K ⁺ (mmol/L)			
Nonpulsatile	3.99 ± 1.16	3.78 ± 0.66	(p=NS)
Pulsatile	4.29 ± 0.34	4.01 ± 0.63	

Values are mean ± SD. ECC=Extracorporeal circulation.

도 중요한 원인이 된다고 보고 있다. 따라서, 본 연구에서는 주요 장기중 심부전의 초기에 손상을 받는 신장에 대해 박동성 혈류와 비박동성 혈류를 제공하는 체외순환 조건에서의 차이를 관찰하고자 하였다.

박동성 혈류가 비박동성 혈류보다 말초혈관저항이 적어 미세순환을 유지하고, 조직 대사를 향상시키며, 부종 형성을 방지하는 등 말초조직의 대사에 더 유리하게 작용한다는 것은 이미 알려진 바이다[14]. 이 현상은 몇 가지 기전으로 나누어 설명할 수 있는데, 첫 번째 기전은 혈관운동성 반사작용(Vasomotor Reflex)으로 박동성 혈류에서 경동맥(Carotid Sinus)과 대동맥궁(Aortic Arch)의 압수용체 활성도(Baroreceptor Activity)가 증가하여 혈관운동성의 배출(Vasomotor Discharge)을 억제하고 이로 인해 말초혈관 저항이 감소한다는 것이고[15], 두 번째 기전은 호르몬 물질에 의한 것으로 Hickey 등[14,16]은 Catecholamines, Renin, Angiotensin II, Vasopressin (ADH), Cortisol, Prostacyclin의 증가와 Thromboxane의 감소가 말초혈관 저항을 감소시킨다고 하였다. Nakano 등[17]은 Endothelium Derived Nitrous Oxide (EDNO)의 증가가, Yukihiro 등[18]은 Endothelin-1과 IL-8의 감소가 말초조직 기관의 기능과 말초조직순환에 유리하다고 하였다. 세 번째 기전으로는 물리적인 요인으로 박동성 혈류에 의해 발생하는 여분의 수력 에너지(Hydraulic Energy)가 소동맥(Small Arteriole)과 전모세혈

관 팔약근(Precapillary Sphincter)의 수축압력보다 높아 미세순환을 유지한다고 하였다[19]. 그 외에도 Paquet등[20]은 박동성 혈류에서 젖산의 감소로 인한 산도(Acidosis)의 감소와 조직내 산소함유량(Oxygen Level)의 증가가 말초혈관순환에 유리하게 작용한다고 하였다.

말초 기관 중 신장에 대해서는 박동성 혈류에서 비박동성 혈류에 비해 신장의 농축력이 향상되고, 요량이 증가하며, 혈뇨와 알부민뇨가 적은 것으로 알려져 있다[20,21]. 이런 현상을 설명하기 위해 여러 연구된 실험들이 있는데, Akira 등[12,22]은 박동성 혈류에서는 신장 피질의 혈류(Renal Cortical Flow)는 증가하고, 수질의 혈류(Medullary Flow)는 감소하지만, 비박동성 혈류에서는 둘 다 감소하여, 박동성 혈류에서 신장내 혈류 재분포(Intrarenal Redistribution)가 비박동성 혈류보다 우수하다고 하였고 또한, 신장동맥혈류가 처음에는 두 군에서 차이가 없다가 3시간이 지나면서 비박동성 혈류에서 감소한다고 하였다. 또한, Undar 등[23]도 신장으로 가는 혈류가 비박동성 혈류에 비해 4배 정도 증가한다고 하였다. Murkherjee[24] 역시 박동성 혈류에서 2시간이 지난 후 신장의 산소 소모량(Renal Oxygen Consumption)이 증가하고 신장 피질과 수질의 조직내 산소량이 많아진다고 하였다.

그러나, 위의 실험들에서 측정된 혈류는 방사선 미세구법(Radioactive Microsphere Method)과 레이저 도플러 혈류 측정법(Laser Doppler-Flowmetry)을 이용한 것으로 조직검사를 필요로 하기 때문에 임상적으로 사용하기에는 제한점이 있으며, 절대값의 측정이 어렵다는 단점이 있었다. 본 실험에서는 열확산법을 이용하여 실시간으로 연속적인 절대값의 측정이 가능한 기기인 QFlow™-500관류측정기를 이용하여 체외순환에서 박동성 혈류와 비박동성 혈류에서 신장의 실제 관류량을 측정하였는데, 이 관류 측정기는 실시간 측정이 가능하기 때문에 임상에서 관류 측정 중 이상 허혈조건이 발생했을 때 즉각적인 대처가 가능하다는 장점이 있다[25]. 본 연구에서는 실험에 앞서 이 측정기에 의한 열확산 탐침을 이용한 신장에서의 국소 신장관류 측정의 유용성을 우선 확인하여 보았다. QFlow™-500관류측정기에 의한 관류 측정은 탐침의 위치와 움직임에 따라 다소 부정확한 결과치를 나타낼 수 있으나 탐침의 정확한 지표로 k value를 이용하여 확인할 수 있었다. 이때 k value라고 하는 것은 열확산 탐침의 말단에 있는 열 감지 장치에 의하여 측정되는 조직의 열 전도도(tissue conductivity)를 반영하며 이 값이 6.23 mW/cm°C 이하인 경우 정확한 관류 측정이 가능하다고 판단할 수 있다[7].

본 연구에서는 체외순환 조건에서 신장에서의 열확산 탐침에 의한 k value는 박동성과 비박동성 혈류 모두에서 6.23 mW/cm² 이하로 나타났다. 이는 체외순환 조건에서의 QFlowTM-500관류측정기로 신장의 관류를 측정하는 것이 유용하다는 것을 입증하는 것이라 하겠으며, 이에 따라 체외순환 조건에서의 박동성 혈류와 비박동성 혈류가 신장의 조직 관류에 미치는 영향을 비교 관찰할 수 있었다.

Nishimura 등[26]은 박동성 혈류에서 40분이 지나면서부터 SVRI (Systemic Vascular Resistance Index)와 산소 소모량이 비박동성 혈류에 비해 의미 있게 감소했다고 하였는데, 본 연구에서는 체외순환 내내 관류량이 박동성 혈류에서 높았고 특히, 30분에서는 의미 있는 차이를 보인 점으로 보아 앞으로의 실험에서는 SVRI와 관류량을 같이 측정하여 실제 SVRI의 감소가 말초조직의 관류량에 어떤 영향을 미치는지에 대한 상관관계를 알아볼 필요가 있으리라 생각하였다.

Akira 등[22]은 Lactate/Pyruvic Acid Level이 박동성 혈류에서는 점차 감소하였으며, 비박동성 혈류에서는 증가하여 3시간 후부터는 의미 있는 차이를 보였고, Arterial Blood Keton Body Ratio (AKBR)은 4시간에서부터 의미 있는 차이를 보였으나, 혈액노 질산과 크레아티닌은 두 군간의 차이가 없었다고 하였다. 임상적으로, Matsuda 등[27]은 신장에 대해서는 크레아티닌 제거율(Creatinine Clearance Rate, Ccr)이 30 mL/min 이하인 환자에서 비박동성 혈류인 경우에는 수술 후 혈액노 질산과 크레아티닌이 모두 증가하고 7일째 크레아티닌 제거율이 감소했으나 박동성 혈류로 체외순환을 한 경우에서 수술 후 혈액노 질산만 증가했고 7일째 크레아티닌 제거율의 변화가 없었다고 하면서, 신장기능을 유지하기 위해서 평균혈압이 50~60 mmHg 이상이고 요량이 많아야 하는 것은 명백한데 박동성 혈류는 요량의 유지와 신장혈류 분포, 그리고 낮은 레닌-엔지오텐신(Renin-Angiotension)을 유지하는 데 이점이 있다고 하였다. 실제로 4주 동안 비박동성 혈류를 제공하는 좌심실 보조 장치를 장착한 염소의 신장에 대한 병리 소견상에서도 수입 소동맥(Afferent Arteriole)에서 평활근 세포가 증식하는 혈관성 병변을 시사하는 소견을 보인다는 보고가 있다[28]. 본 연구에서는 실험돈의 신장기능이 정상이고 1시간 이내의 단기 실험모델이어서 실험실 신기능 검사소견에서 두 군간에 차이가 없었지만, 두 군간의 조직 관류량과 평균 관류압, 그리고 맥동압의 차이를 고려하여 볼 때 장기간의 실험모델에서는 이들 소견에서도 의미 있는 차이를 보일 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

총 체외순환에서 박동성 혈류는 비박동성 혈류보다 맥동압과 평균 혈압을 높게 유지시키며, 신장의 조직관류에도 보다 나은 효과를 나타내었다. 일정한 펌프 혈류 조건에서 박동성 혈류의 평균 혈압이 더 높다는 것은, 비박동성 혈류보다 조직관류압(Tissue Perfusion Pressure) 측면에서 우수하여 말초장기의 조직관류 효과에 유리한 요인이라고 본다.

단기간의 체외순환을 적용한 본 실험에서는 혈액 노질산과 크레아티닌은 두 군에서 차이가 없었다. 그러나 시간이 지남에 따라 평균 혈압과 신장의 조직 관류치의 차이를 보이는 것으로 미루어 장기간의 체외순환에서는 신장기능을 대표하는 이 수치들에도 영향을 미칠 수 있으리라 예상된다.

본 연구결과를 토대로 체외순환에서 박동성 혈류가 신장 이외에 다른 주요 장기에 미치는 영향에 대한 연구를 더 진행할 필요가 있을 것으로 생각하며, 또한 장기간의 체외순환에서 조직 관류와 말초장기의 기능에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 추가연구가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Gibbon JH. *Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery*. Minn Med 1954;37:171.
2. Goldstein DJ. *Worldwide experience with the MicroMed DeBakey ventricular assist device as a bridge to transplantation*. Circulation 2003;108(suppl II):II272-7.
3. Kim HM, Shin JS, Sun K, et al. *Evaluation of the pulsatile ECLS system in heart failure model-An animal experiment*. Abstract book of the 9th annual meeting of the asian society for cardiovascular surgery 2001;384.
4. Zumbro GL, Shear G, Fishback ME, Galloway RF. *A prospective evaluation of the pulsatile assist device*. Ann Thorac Surg 1979;25:269-72.
5. Nose Y, Koji K, Tadashi N. *Can we develop a nonpulsatile permanent rotary blood pump? yes we can*. Artif Organs 1996;20:467-74.
6. Smith GJ, Roman RJ, Lombard JH. *Evaluation of a laser-doppler flowmetry as a measure of tissue blood flow*. Appl Physio 1986;666-72.
7. Martin GT, Bowman HF. *Validation of real-time continuous perfusion measurement*. Med Bio Eng Comput 2000;38:319-25.
8. Vajkoczy P, Roth H, Horn P, et al. *Continuous monitoring*

- of regional cerebral blood flow: experimental and clinical validation of a novel thermal diffusion microprobe. *J Neurosurg* 2000;93:265-74.
9. Klar E, Kraus T, Bleyl J, et al. *Thermodiffusion for continuous quantification of hepatic microcirculation-validation and potential in liver transplantation*. *Microvascular Research* 1999;58:156-66.
 10. Kraus T, Klar E, Osswald BR, et al. *Continuous measurement of porcine renal cortex microcirculation with enhanced thermal diffusion technology*. *J Surg Res* 1996;61:531-6.
 11. Lee HS, Rho YR, Lee HS, et al. *In vivo evaluation of the pulsatile ECLS system*. *J Artif Organs* 2003;6:25-9.
 12. Akira S, Motomi S, Yukihiro O, et al. *Major organ function under mechanical support: comparative studies of pulsatile and nonpulsatile circulation*. *Artif Organs* 1999;23:280-5.
 13. Conlon PJ, Mark SS, White WD, et al. *Acute renal failure following cardiac surgery*. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1158-62.
 14. Hickey PR, Buckley MJ, Philbin DM. *Pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass: Review of a counterproductive controversy*. *Ann Thorac Surg* 1983;36:720-37.
 15. Fukae K, Tominaga R, Tokunaga S, Kawachi Y, Imaizumi T, Yasui H. *The effects of pulsatile nad nonpulsatile systemic perfusion on renal sympathetic nerve activity in anesthetized dogs*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:478-84.
 16. Minami K, Komer MM, Vyska K, Kleesiek K, Knobi H, Korfer R. *Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and after cardiac operations with cardiopulmonary bypass*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:82-91.
 17. Nakano T, Tominaga R, Ichiro N, Hayato O, Yasui H. *Pulsatile flow enhances endothelium-derived nitric oxide release in the peripheral vasculature*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H1098-104.
 18. Yukihiro O, Motomi S, Hiroaki H, et al. *Cytokine and endothelial damage in pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass*. *Artif Organs* 1999;23:508-12.
 19. Milnor WR. *Pulsatile blood flow*. *New Engl J Med* 1972;287:27.
 20. Paquet KJ. *Hemodynamic studies on normothermic perfusion of the isolated pig kidney with pulsatile and nonpulsatile flows*. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1969;1:45-9.
 21. Sun K, Baek KJ, Kim YH, et al. *Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile blood flow during cardiopulmonary bypass*. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;18:182-92.
 22. Akira S, Motomi S, Yukihiro O, et al. *Renal circulation and cellular metabolism during left ventricular assisted circulation: comparison study of pulsatile and nonpulsatile assists*. *Artif Organs* 1997;21:830-5.
 23. Undar A, Masai T, Beyer EA, Goddard-Finegold J, McGarry MC, Fraser CD Jr. *Pediatric physiology pulsatile pump enhances cerebral and renal blood flow during and after cardiopulmonary bypass*. *Artif Organs* 2002;26:919-23.
 24. Murkherjee ND, Beran AV, Hirai J, et al. *In vivo determination of renal tissue oxygenation during pulsatile and nonpulsatile left heart bypass*. *Ann Thorac Surg* 1973;15:354-9.
 25. Martin GT, Bowman HF. *Validation of real-time continuous perfusion measurement*. *Med Biol Eng Comput* 2000;38:319-25.
 26. Nishimura T, Tatsumi E, Nishinaka T, et al. *Diminished vasoconstrictive function caused by long-term nonpulsatile left heart bypass*. *Artif Organs* 1999;23:722-6.
 27. Matsuda H, Hirose H, Nakano S, et al. *Results of open heart surgery in patients with impaired renal function*. *J Cardiovasc Surg* 1986;27:595-9.
 28. Ohnishi H, Tsuyoshi Itoh, Nishinaka T, et al. *Morphological changes of the arterial system in the kidney under prolonged continuous flow left heart bypass*. *Artif Organs* 2002;26:974-79.

=국문 초록=

배경: 심장수술과 같은 체외순환(Extracorporeal circulation)이 요구되는 상황에서 조직관류에 우월할 것으로 보이는 박동성 혈류장치를 이용하려는 시도가 계속되어 왔다. 본 연구에서는 체외순환 조건에서 박동 혈류가 비박동 혈류보다 조직관류에 우월하다는 가설을 직접 증명하기 위해 최근 개발된 조직관류측정기(QFlow™-500 Perfusion Measurement System, Thermal Technologies Inc., Cambridge, MA, USA)의 열확산 탐침(Thermal Diffusion Probe)으로 조직 관류량을 실시간 및 연속적으로 직접 측정함으로써, 체외순환에서 박동 혈류와 비박동 혈류가 신장에 미치는 영향을 직접 관찰하고자 하였다. **대상 및 방법:** 몸무게가 25 kg에서 40 kg 사이의 돼지를 암수 구별 없이 총 12마리를 각각 6마리씩 두 개 군으로 나누어 실험을 진행하였다. 동물의 심장을 노출시킨 후, 좌측 측하복부를 절개하여 좌신장을 노출하여 관류측정기의 열확산 탐침을 신장의 피질내에 2~3 cm 길이로 거치하였다. 9볼트의 배터리로 심정지를 유도하면서 대동맥 차단을 하여 총심폐우회술을 시행한 후, 1군(n=6)은 Biopump에, 2군(n=6)은 박동식 혈류를 제공하는 T-PLS (Twin-Pulse Life Support System)에 연결하였다. 실험 동안 pump flow는 2 L/min로 유지하였다. 체외순환 전과 시작 후 10분마다 심박수, 혈압, 및 신장 관류치를 측정하여 60분까지 측정하고, 동맥혈가스분석, 전혈구 계산, 혈액 노질산, 크레아티닌 및 혈장 용혈헤모글로빈을 체외순환 시작 전과 60분 후에 측정하였다. **결과:** 두 군 사이에 기초치는 유사하였다. 평균 혈압은 체외순환 전에는 두 군 간에 차이가 없었으나, 체외순환 20분 이후부터는 2군에서 높은 경향이 있었고(1군 39.84~45.5 mmHg, 2군 48.7~52 mmHg), 특히 60분에서의 평균혈압은 통계적으로 유의한 차이를 보였다(1군 41.2±4.3 mmHg, 48.7±5.4 mmHg, p=0.023). 체외순환 전 측정된 신장 관류치는 두 군간에 차이가 없었으나, 체외순환을 시작한 이후부터는 2군에서 지속적으로 더 높은 경향이 있었으며(1군 48.5~64 mL/min/100 g, 2군 65.8~88.3 mL/min/100 g), 특히 30분에서의 측정값은 통계적으로 유의한 차이를 보였다(1군 47.5±18.3 mL/min/100 g, 2군 83.4±28.5 mL/min/100 g, p=0.026). 혈액 노질산, 크레아티닌, 그리고 혈장 용혈헤모글로빈의 변화는 두 군간에 차이가 없었다. **결론:** 일정한 펌프 혈류 조건에서 박동성 혈류의 평균 혈압이 더 높다는 것은, 비박동성 혈류보다 조직관류압(Tissue Perfusion Pressure) 측면에서 우수하여 말초장기의 조직관류 효과에 유리한 요인이라고 볼 수 있다. 본 연구를 토대로 장시간의 체외순환에서는 신장기능을 대표하는 수치들에도 영향을 미칠 수 있으리라 예상되며, 신장 이외에 다른 주요 장기에 미치는 영향에 대한 연구를 더 진행할 필요가 있을 것으로 생각한다.

- 중심 단어 : 1. 체외순환
2. 박동성 관류
3. 관류
4. 관류압