

쥐 심폐바이패스 모델에서 심정지액 주입용 열교환기를 이용한 직장체온 유지

최세훈* · 김화룡** · 백인혁* · 문현종*** · 김원곤*

Rectal Temperature Maintenance Using a Heat Exchanger of Cardioplegic System in Cardiopulmonary Bypass Model for Rats

Se Hoon Choi, M.D.*, Hwa Ryong Kim**, In Hyuck Paik*, Hyun Jong Moon, M.D.***, Won Gon Kim, M.D.*

Background: Small animal cardiopulmonary bypass (CPB) model would be a valuable tool for investigating pathophysiological and therapeutic strategies on bypass. The main advantages of a small animal model include the reduced cost and time, and the fact that it does not require a full scale operating environment. However the rat CPB models have a number of technical limitations. Effective maintenance and control of core temperature by a heat exchanger is among them. The purpose of this study is to confirm the effect of rectal temperature maintenance using a heat exchanger of cardioplegia system in cardiopulmonary bypass model for rats. **Material and Method:** The miniature circuit consisted of a reservoir, heat exchanger, membrane oxygenator, roller pump, and static priming volume was 40 cc. Ten male Sprague-Dawley rats (mean weight 530 gram) were divided into two groups, and heat exchanger (HE) group was subjected to CPB with HE from a cardioplegia system, and control group was subjected to CPB with warm water circulating around the reservoir. Partial CPB was conducted at a flow rate of 40 ml/kg/min for 20 min after venous cannulation (via the internal jugular vein) and arterial cannulation (via the femoral artery). Rectal temperature were measured after anesthetic induction, after cannulation, 5, 10, 15, 20 min after CPB. Arterial blood gas with hematocrit was also analysed, 5 and 15 min after CPB. **Result:** Rectal temperature change differed between the two groups ($p < 0.01$). The temperatures of HE group were well maintained during CPB, whereas control group was under progressive hypothermia. Rectal temperature 20 min after CPB was $36.16 \pm 0.32^\circ\text{C}$ in the HE group and $34.22 \pm 0.36^\circ\text{C}$ in the control group. **Conclusion:** We confirmed the effect of rectal temperature maintenance using a heat exchanger of cardioplegia system in cardiopulmonary bypass model for rats. This model would be a valuable tool for further use in hypothermic CPB experiment in rats.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2006;39:505-510)

Key words: 1. Cardiopulmonary bypass
2. Animal models
3. Heat exchanger

*서울대학교 의과대학 흉부외과학교실, 서울대학교병원 흉부외과 심장연구소
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Seoul National University Hospital, Heart Research Institute, Seoul National University

**서울대학교병원 의공학과
Department of Biomedical Engineering, Seoul National University Hospital

***서울시립보라매병원 흉부외과
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Boramae Hospital

논문접수일 : 2006년 2월 10일, 심사통과일 : 2006년 5월 26일

책임저자 : 김원곤 (110-744) 서울시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실
(Tel) 02-2072-2346, (Fax) 02-717-9672, E-mail: wongon@plaza.snu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

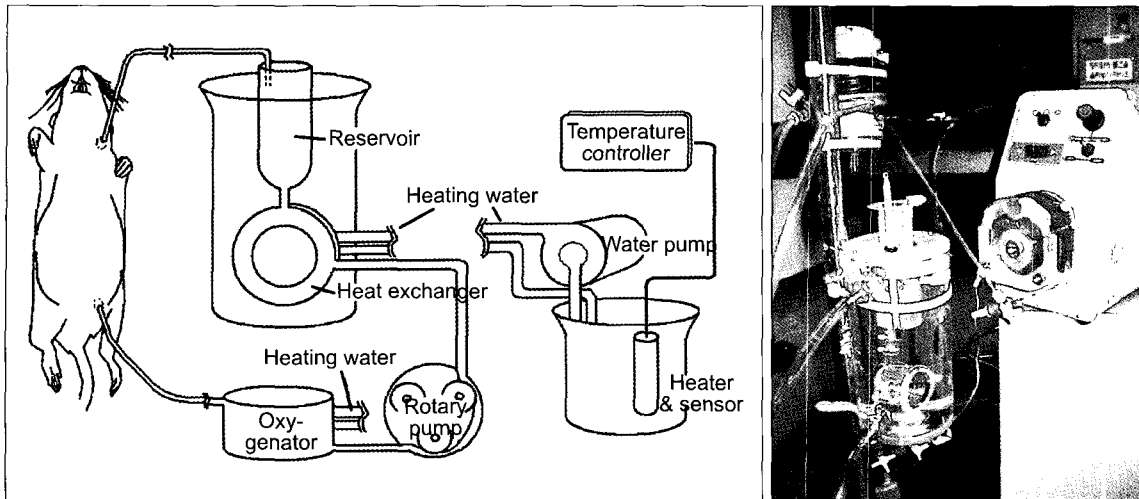


Fig. 1. Components of cardiopulmonary bypass circuit.

서 론

현대적 심장수술에 있어 안정된 인공심폐기 및 효율적인 심폐바이패스 운용은 중요한 의미를 지닌다. 인공심폐기가 개심술에 사용되기 시작한 이후 반세기가 지나면서 현저한 기술 진전으로 사망률 및 유병률은 크게 감소하였지만, 아직도 인공심폐기가 각 장기에 미치는 정확한 영향 및 인공심폐기 하에서 각종 약물이 어떠한 효과를 갖는지 등에 대해서는 밝혀지지 않은 부분들이 많으며, 이에 대한 연구는 현재에도 활발히 진행되고 있다[1,2]. 이러한 모든 연구의 시작은 동물을 대상으로 하는 전임상실험이 기반이 될 수 있다.

동물실험에 있어 큰 동물에 비해 쥐 등의 소동물을 이용하여 심폐바이패스 실험 모델을 만드는 것은 실험비용을 크게 줄일 수 있을 뿐 아니라, 실험개체 확보가 용이하며, 큰 실험실을 필요로 하지 않고, 상대적으로 빠른 시간에 결과를 확인할 수 있는 등 여러 가지 장점이 있다. 그러나 쥐를 이용한 심폐바이패스 모델은 1968년 처음으로 보고되었지만[3], 심폐바이패스 회로의 초소형화가 필요하다는 점과 동정맥 삽관 및 기타 기술적 운용이 쉽지 않다는 한계점들이 있어 최근까지 전세계적으로 불과 10여 편의 논문만이 발표되고 있을 뿐이다[4-14].

한편 개심술에 있어 저체온 심폐바이패스의 보편적인 이용을 감안할 때 인공심폐기를 이용한 체온 유지 및 조절은 심폐바이패스 운용에 있어 중요한 의미를 지닌다. 그러나 전술한 쥐를 이용한 심폐바이패스 모델에서는 상

용화된 열교환기를 사용하면 과도한 충전량 증가 문제가 발생하고 자체 제작된 열교환기를 사용하는 것은 제작에 따른 기술적 어려움 및 효율성의 문제가 크다. 이런 점에서 여태까지의 발표논문에서는 인공심폐기를 이용한 체온 유지 및 조절에 관한 구체적인 연구 결과는 아직까지 보고되지 못하고 있다[3-14].

이에 본 연구에서는 기존의 상용화된 산화기를 소동물용으로 개조한 뒤 심정지액 주입용 소형 열교환기를 이용하여 충전액을 최소화한 상태에서 인공심폐기에 의한 효율적인 체온 유지가 가능한지를 보고자 하였다. 이는 향후 소동물을 이용한 저체온 심폐바이패스 실험모델의 폭넓은 이용에 중요한 기반이 될 수 있을 것이라 생각한다.

대상 및 방법

1) 소동물 인공심폐기의 구성(Fig. 1)

실험에 사용된 산화기는 신생아용 막성 산화기로 상용화되고 있는 제품(Polystan SAFE micro, neonatal oxygenating system, Denmark)을 열교환기를 분리하여 사용하였다. 분리된 산화기의 표면적은 0.33 m²이며 충전에는 29 cc가 소요되었다. 열교환기는 충전량을 줄이기 위해 심정지액 주입세트(Sarns cardioplegia set, Terumo cardiovascular systems corp, Ann Arbor, MI)에 사용되는 열교환기를 이용하였다. 원래 산화기에 부착되어 있는 열교환기가 17 cc의 충전량을 필요로 하는 데에 비해 실험에 사용된 열교환기는 5 cc의 충전량만 소요하였다. 저혈조는 일반적으로 사

용되고 있는 50 cc 주사기의 몸통 부분을 이용하였으며, 이를 실험대보다 20 cm 하방에 위치시켜 중력에 의한 정맥환류가 되도록 하였다. 저혈조에는 실험 중 정맥환류가 여의치 않을 경우를 대비하여 혈성 용액 30 cc를 미리 두었다.

심폐바이패스 라인인 정맥주사에 사용되는 라인(IV extension tube, Insung Medical co., Ltd. Seoul, Korea)을 이용하였으며, 펌프는 소형 롤러 펌프(Iwaki digital tube pump PST-1000, Tokyo, Japan)를 사용하였다.

동맥 삽관은 주로 대퇴동맥에 시행하였으며, 양측 대퇴동맥에서의 삽관이 모두 실패한 경우에는 내경동맥을 사용하였다. 도관으로는 24 G 정맥 카테터(Becton Dickinson Korea Ltd., Korea)를 사용하였다. 정맥 삽관은 외경정맥에 시행하였는데 16 G 정맥 카테터를 도관으로 사용하였다. 정맥도관의 길이는 삽관 전 천자 부위와 명치 부위의 길이를 확인한 후 이보다 1.5 cm 정도 이내의 길이로 삽관하고, 이후 정맥혈의 환류 정도에 따라 위치를 재조정하였다.

2) 충전액의 구성

혈액성 충전액을 사용하였다. 실험당 1 마리의 혈액공여 쥐에서 평균 혈액 14.4±2.6 cc를 얻고, Sodium bicarbonate 1 cc, 만니톨 2 cc, 헤파린(500 mg/kg)을 추가한 뒤 나머지는 생리식염수를 보충하여 총 70 cc를 준비하였다. 이 중 40 cc는 인공심폐기회로의 충전(산화기 29 cc, 열교환기 5 cc, 연결 튜브 2 cc, 동정맥 라인 4 cc)에 사용되었으며 30 cc는 저혈조 내에 두어 정맥환류 이상에 대비하였다.

3) 동물실험 및 측정

실험동물은 케타민(ketamine 90 mg/kg)과 럼폰(xylazine 9 mg/kg)을 복강내에 주입하여 마취하였다. 동정맥 도관 삽관 후 정맥 도관의 겹차를 풀어 정맥혈 환류를 확인하면서 심폐바이패스를 시작하였다. 정맥환류 속도를 따라 동맥 펌프의 회전수를 서서히 늘려 약 40 ml/kg/min의 관류 속도가 유지되도록 하였다.

미리 부착한 직장 온도계를 이용하여 마취 직후, 심폐바이패스 직전, 심폐바이패스 후 5분, 10분, 15분, 30분의 6차례에 걸쳐 체온을 측정하여 그 변화를 기록하였다. 동맥혈가스 및 전해질 분석은 심폐바이패스 전 2차례, 그리고 심폐바이패스 5분 후, 15분 후의 동맥혈을 각각 얻어 GEM 기계(GEM Premier 3000, model 5700, Instrumentation laboratory, Lexington, MA)로 pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, tHb

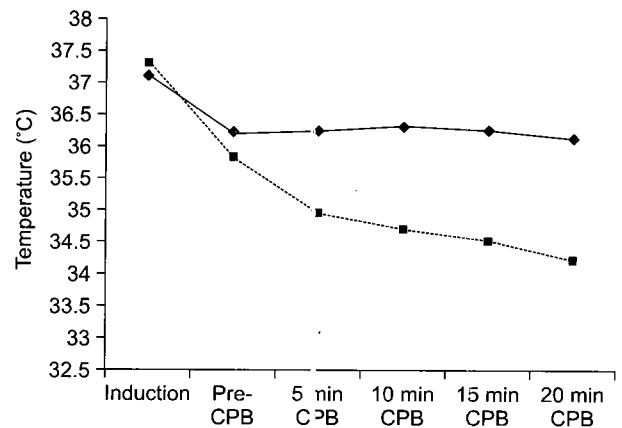


Fig. 2. Rectal temperature change during cardiopulmonary bypass. Solid line=temperature change in a group without a heat exchanger, Dotted line=temperature change in a group with a heat exchanger.

의 항목을 측정하였다.

실험 기간 동안 쥐는 자기 호흡을 유지하였다. 심폐바이패스 20분 후 실험을 종료하고 실험동물은 안락사시켰다.

4) 실험군 및 대조군의 구성

10마리의 수컷 쥐(Sprague-Dawley rats)(500~650 gm, 평균 530 g)를 각 5마리씩 실험군 및 대조군 두 군으로 나누어 실험하였다. 실험군에서는 앞서 기술한 열교환기를 부착하여 심폐바이패스를 운용하였으며, 대조군에서는 열교환기를 사용하지 않고 저혈조: 주변으로 온도가 조절된 물이 순환하도록 하였다. 실험 목적상 외부 가열 램프나 체온 조절 매트리스 등은 의도적으로 사용하지 않았다.

5) 통계 분석 및 심의

실험 결과는 평균±표준편차로 표시했으며, 체온 변화에 대한 두 군 간의 통계적 유의성 검정은 SPSS 12.0KO version을 이용하여 repeated-measures analysis of variance 및 Mann-Whitney U test 방법으로 검증하였다.

본 논문은 서울대학교 부속 동물실험 위원회의 심의를 통과하였다.

결 과

1) 열교환기에 의한 체온 유지 효과(Fig. 2)

마취 직후 실험동물의 체온은 실험군, 대조군 양 군에

서 차이를 보이지 않았으나 심폐바이패스 5분 이후부터 각 군 간의 체온 차이는 유의하였다($p < 0.01$). 심폐바이패스 20분 후의 직장 체온은 각각 $36.16 \pm 0.32^\circ\text{C}$ 및 $34.22 \pm 0.36^\circ\text{C}$ 였다. 대조군에서의 체온은 지속적으로 감소하였다.

2) 혈희석

혈액성 충전액의 사용에도 어느 정도의 혈희석은 막을 수 없었다. 심폐바이패스 시작 전 평균 헤모글로빈 15.2 g/dl 에서, 심폐바이패스 시작 5분 후 $8.22 \pm 2.55 \text{ (g/dl)}$, 15분 후에는 10.36 ± 2.79 로 변화하였다.

3) 동맥혈 가스 분석 결과

동맥혈 pH는 심폐바이패스 전 7.344에서 심폐바이패스 5분 후 7.359 ± 0.080 , 15분 후 7.214 ± 0.083 으로 변화하는 양상을 보였으며, 이는 이산화탄소 변화에(각각 40.9, 36.7 ± 8.7 , $53.7 \pm 9.5 \text{ mmHg}$) 주로 기인하였다. 동맥혈 산소분압은 심폐바이패스 중 이상 없이 유지되었다.

고 찰

인공심폐기가 개심술에 사용되기 시작한 후 임상성적에서는 현저한 향상을 보이고 있지만 아직 여러 분야에서 추가 연구가 필요한 부분이 많고, 이를 위해서는 임상 분석과 함께 실험동물을 이용한 적절한 심폐바이패스 모델의 확립이 필수적이다. 이 중 쥐를 사용한 심폐바이패스 모델은 많은 이론적인 장점이 있으나 여러 가지 기술적인 어려움 때문에 보편적으로 이용되지는 못하고 있다. 열교환기를 사용한 효율적인 체온 유지 및 조절도 이 중 하나로 일반적인 산화기에 부착된 열교환기를 사용하면 과도한 충전량 증가 문제가 발생하고 그렇다고 자체 제작된 열교환기를 사용하는 것은 제작에 따른 기술적 어려움 및 효율성의 문제가 크다. 이런 점에서 여태까지의 발표논문에서는 체온 유지를 위해서 가열램프 또는 가열 담요 등을 사용하거나[9-11], 열교환기를 사용한 경우에도 구체적인 체온 조절 효율성에 관한 기술은 아직 되어 있지 않다[12-14]. 그러나 중심 체온(core temperature)의 냉각과 가열은 Proctor가 제시한 소동물용 인공심폐기의 4가지 필수 조건 중의 하나로[15], 이의 효율적인 운용은 향후 저체온 심폐바이패스 실험모델의 폭넓은 이용에 중요한 기반이 된다. 이에 본 실험에서는 열교환기로 기존의 산화기용 열교환기 대신 심정지액 주입용 열교환기를 대체 사용함으로써 충전량을 줄이는 한편 자체 제작 열교환기의 기술

적 어려움을 해소하고자 하였다. 본 실험의 일차 목적은 일종의 기반 기술 확립으로 실험에서 효율적인 체온 유지가 증명되면 다음 단계로 중심체온 냉각과 가온으로 이어지는 저체온 심폐바이패스 실험 단계로 진행하고자 하였다.

본 실험에서 실험기술상의 측면에서는 특별한 문제없이 진행되었다. 실험동물의 마취는 기도 삽관 없이 복강내 마취약 주사 후 자가호흡을 유지한 상태에서 진행하였는데, 1회의 마취약 투입으로 실험 종료 시까지 특별한 어려움 없이 마취가 가능하였다. 동정맥 삽관 역시 초기 예비실험 과정 중에서의 시행착오 이후에는 순조롭게 진행되었는데 다만 정맥환류의 지속적인 확보를 위해서는 정맥도관의 지속적인 감시와 위치 조절이 필요하였다. 정맥환류의 문제는 소동물에서 성공적인 심폐바이패스 확립을 위해 중요한 요인으로 충분한 정맥환류 확보를 위해서는 우심방에 카테터를 거치시키거나[8,12], 음압을 걸어주는 방법[14]이 효과적일 수 있다. 본 실험에서는 16 G 정맥 카테터를 경정맥을 통해 가급적 우심방내에 거치하려고 노력하였으나 결과적으로 부분 심폐바이패스 이상의 혈류를 얻을 수는 없었다. 물론 본 실험의 성격상 전체 심폐바이패스(total cardiopulmonary bypass)가 반드시 필요하지는 않았지만 향후 전체 바이패스가 필요한 실험에서는 보다 충분한 정맥환류를 얻기 위한 추가 장치가 필요할 것으로 생각한다.

인공심폐기 충전액 양을 가능한 한 줄이는 것은 헤모글로빈 감소 방지와 함께 심폐바이패스 후 각종 병태생리적 부작용을 최소화하기 위해서 필수적인 것으로 특히 소동물 심폐바이패스 모델에서 중요한 요인이다. 충전액의 용량을 결정하는 가장 큰 요인은 산화기로 한 연구 논문에서는 자가 제작한 산화기를 사용하여 산화기 충전액 2.8 cc를 포함하여 전체 충전액 양을 9.5 cc까지 줄일 수 있었음을 보고하였지만[14], 자체 제작한 산화기를 사용해야 한다는 점에서 보편화되기 어렵고 또한 산화기의 표면적의 지나친 감소는 적절치 못한 산화로 이어질 수 있는 단점이 있을 수 있다. 이에 따라 본 연구에서는 신생아용으로 상용화되고 있는 막성 산화기를 개조하여 사용하였다. 사용된 산화기의 표면적은 0.33 m^2 이며, 산화기 충전에 필요한 충전액은 29 cc였다. 이는 기존에 보고되고 있는 자체 제작 특수 산화기에 비해 충전용량이 다소 많은 단점이 있지만, 산화기를 자체 제작해야 하는 어려움과 번거로움을 피할 수 있고, 임상적으로 효과가 검증된 제품이라는 장점이 크다.

충전액의 조성은 혈액성으로 다른 쥐의 혈액과 생리 식염수를 기본으로 하여 sodium bicarbonate, 만니톨, 헤파린을 추가하였다. 소량의 만니톨을 추가하는 것은 심폐바이패스 중 발생하는 복부 팽만 및 부종을 피하고 인공심폐기 내의 혈액량을 유지하기 위하여 필요하였다. 본 실험에서는 사용하지 않았지만 같은 목적으로 plasmalyte A, 6% hetastarch 등의 콜로이드 용액으로 충전을 하는 것도 또 다른 방법이 될 수 있을 것으로 생각한다.

심폐바이패스 중 발생하는 일정 정도의 혈희석은 피할 수 없는 것이지만 동정맥 삽관 시의 출혈을 최소화시키고 정맥환류를 보다 최대화하여 저혈조에 미리 준비해 주는 저장액을 줄일 수 있으면 과도한 혈희석은 방지할 수 있을 것으로 판단된다.

열교환기는 충전도에 대한 영향을 최소화하면서 효율적인 열교환이 일어나게 하는 것이 중요하다. 상업적인 산화기에도 기존의 열교환기가 부착되어 있지만 소동물에서는 충전액의 과도한 요구로 사용에 제한이 있다. 이런 점에서 본 실험에서 사용한 심정지액 주입용 열교환기는 충전액의 최소화와 함께 체온 조절의 효율성을 제공해 주었다. 실험 결과 외부 가열 램프나 체온 조절 매트리스를 사용하지 않았음에도 불구하고 열교환기를 부착한 실험군에서 효과적인 체온 유지가 가능한 것으로 판명되었다. 전체 충전용량(static priming volume) 역시 열교환기 5 cc, 산화기 29 cc를 포함하여 40 cc로 특수 제작 산화기를 사용한 그룹을 제외하고는 큰 차이가 없었다[9,10].

결 론

본 연구는 소동물 심폐바이패스 모델에서 심정지액 주입용 열교환기를 이용하여 충전액에 대한 영향을 최소화 하면서 효율적인 체온유지가 가능함을 증명하였다. 이러한 실험 결과는 향후 저체온 심폐바이패스 운용에 관한 실험 모델로 쥐를 폭넓게 이용할 수 있다는 가능성을 제시한다는 점에서 그 의의가 크다.

참 고 문 헌

1. Kirklin JW. Hypothermia, circulatory arrest, and cardiopul-

monary bypass. In: Barratt-Boyes BG. *Cardiac surgery*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone. 2003;66-130.

2. Asimakopoulos G, Smith FLC, Ratnatunga CP, et al. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1107-15.

3. Popovic P, Horecky J, Popovic VP. Hypothermic cardiopulmonary bypass in white rats. *Ann Surg* 1968;168:298-301.

4. Dong GH, Xu B, Wang CT, et al. A rat model of cardiopulmonary bypass with excellent survival. *J Surg Res* 2005;123:171-5.

5. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:232-44.

6. Hamamoto M, Suga M, Nalatani T, et al. Phosphodiesterase type 4 inhibitor prevents acute lung injury induced by cardiopulmonary bypass in a rat model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:833-8.

7. Ballaux PK, Gourlay T, Ratnatunga CP, Taylor KM. A literature review of cardiopulmonary bypass models for rats. *Perfusion* 1999;14:411-7.

8. Proctor E. An oxygenator for cardiopulmonary bypass in the rat. *J Surg Res* 1976;22:124-7.

9. Fabre O, Zegdi R, Vincente li A, et al. A recovery model of partial cardiopulmonary bypass in the rat. *Perfusion* 2001;16:215-20.

10. Grocott H, Mackensen GB, Newman MF, Warner DS. Neurological injury during cardiopulmonary bypass in the rat. *Perfusion* 2001;16:75-81.

11. Gourlay T, Philippe PK, Draper ERC, Taylor KM. Early experience with a new technique and technology designed for the study of pulsatile cardiopulmonary bypass in the rat. *Perfusion* 2002;17:191-8.

12. Alexander B, Al Ani HR. Prolonged partial cardiopulmonary bypass in rats. *J Surg Res* 1983;35:28-34.

13. Sasaki S, Takigami K, Shiya N, Yasuda K. Partial cardiopulmonary bypass in rats for evaluating ischemia-reperfusion injury. *ASAIO J* 1996;42:1027-30.

14. You XM, Nasrallah F, Darling E, et al. Rat cardiopulmonary bypass model: application of a miniature extracorporeal circuit composed of asanguinous prime. *J Extracorp Technol* 2005;37:60-5.

15. Proctor E. Partial and total circulatory support in the rat using a small heart-lung machine [proceedings]. *J Physiol Lond* 1978;281:8-10.

=국문 초록=

배경: 쥐를 이용한 심폐바이패스 모델은 시간 및 비용의 절감, 관리의 용이, 큰 실험실의 불필요, 그리고 반복실험의 용이 등 많은 장점이 있으나 기술적인 어려움 또한 크다. 열교환기를 이용한 효율적인 중심체온 유지 및 조절 역시 이러한 문제점 중의 하나이다. 이에 본 연구에서는 쥐 심폐바이패스 모델을 위해 기존의 상용화된 산화기를 소동물용으로 개조한 뒤 심정지액 주입용 소형 열교환기를 이용하여 충전액을 최소화한 상태에서 인공심폐기에 의한 효율적인 체온 유지가 가능한지를 보고자 하였다. 대상 및 방법: 수컷 쥐(Sprague-Dawley, 평균 530 g) 10마리를 각 5예씩 나누어 열교환기를 사용한 군과 사용하지 않은 군으로 구분하였다. 열교환기는 심정지액 주입용 열교환기를 개조하여 사용하였으며 산화기를 포함한 전체 정지 충전용량은 40 cc였다. 열교환기를 사용하지 않은 군에서는 저혈조 주위에 온수를 순환시켰다. 실험동물 마취 후 동맥 삼관은 대퇴동맥 및 내경동맥에 정맥 삼관은 외경정맥에 시행하고 부분 심폐바이패스(40 ml/kg/min)를 20분간 유지하였다. 두 군 간의 비교 분석을 위해 직장 체온을 각각 마취 직후, 동정맥 삼관 후, 심폐바이패스 후 5, 10, 15, 20분에 측정하였다. 심폐바이패스 후 5, 15분에는 헤모글로빈 및 동맥혈 가스분석을 동시에 측정하였다. 결과: 쥐에서의 심폐바이패스 운용은 안정적으로 유지되었으며, 심폐바이패스 후 5분부터 두 군 간의 체온 차이는 유의하였다($p < 0.01$). 20분 후 체온은 각각 $36.16 \pm 0.32^{\circ}\text{C}$ 및 $34.22 \pm 0.36^{\circ}\text{C}$ 였다. 결론: 본 연구는 소동물 심폐바이패스 모델에서 심정지액 주입용 열교환기를 이용하여 충전액에 대한 영향을 최소화하면서 효율적인 체온유지가 가능함을 증명하였다. 이러한 실험 결과는 향후 저체온 심폐바이패스 운용에 관한 실험 모델로 쥐를 폭넓게 이용할 수 있다는 가능성을 제시한다는 점에서 그 의의가 크다.

중심 단어 : 1. 체외순환
2. 동물모델
3. 열교환기