

Clinical Comparison of Low-dose and High-dose Steroid in Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass

Seok-Cheol Choi¹, Song-Myung Kim² and Yang-Weon Kim^{3,†}

¹Department of Clinical Laboratory Science, College of Health Sciences, Catholic University of Pusan, Busan 609-757, Korea. ²Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kosin University College of Medicine, Busan 602-702, Korea. ³Department of Emergency Medicine, Busan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Busan 614-735, Korea

Cardiopulmonary bypass (CPB) for cardiac surgery triggers the production and release of numerous chemotactic substances and cytokines, ensuing systemic inflammatory response that leads to postoperative major organ dysfunction. Traditionally, corticosteroids (steroid) have been administered to patients undergoing cardiac surgery to ward off these detrimental physiologic alterations. However, the majority of the studies have been performed on adult patients with high-dose steroid. We carried out a randomized, prospective, double-blind study to compare the efficacy of low-dose steroid with that of high-dose steroid and to determine the adequate dose of pretreated-steroid for prophylactic effects in pediatric cardiac surgery. Thirty pediatric patients scheduled for elective cardiac surgery were randomly assigned to two groups; fifteen patients received low-dose methylprednisolone (10 mg/kg intravenously, $n=15$, low-dose group) and the others received high-dose methylprednisolone (30 mg/kg intravenously, $n=15$, high-dose group) 1 hour prior to CPB. Arterial blood samples were taken before CPB (Pre-CPB), 10 minutes after start of CPB (CPB-10), and immediately after CPB-end (CPB-OFF) for measuring total leukocyte counts (T-WBC) and diff-counts, platelet counts, interleukin-6 (IL-6), myeloperoxidase (MPO), total antioxidant (TAO), neuron-specific enolase (NSE), troponin I (TNI), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), creatinine, and blood urea nitrogen (BUN) levels. Other parameters such as volumes of urine output, pulmonary index (PI, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), mechanical ventilating period, intensive care unit (ICU)-staying period, postoperative complications (fever, wound problem), postoperative 24 hrs and total volumes in blood loss, and hospitalized days were also assessed. All parameters were compared between two groups. There were no significant differences in T-WBC counts, monocyte fraction, platelet counts, TA levels, NSE levels, creatinine levels, BUN levels, the volumes of total urine output, PI, the incidences of fever and wound problem, postoperative 24 hrs- and total-blood loss volumes and ICU-staying period between two groups ($P>0.05$). At CPB-OFF, neutrophil fraction, MPO level, TNI level, and AST level were higher in the high-dose group than in the low-dose group ($P<0.05$). IL-6 level at CPB-10 was higher in the high dose-group than in the low-dose group ($P<0.05$). Furthermore, mechanical ventilating periods and hospitalized days of the high-dose group were significantly longer than those of low-dose group ($P<0.05$). The high-dose group had significantly low lymphocyte fraction at CPB-OFF compared with the low-dose group ($P<0.001$). These findings suggest that pretreatment of high-dose steroid is not superior to that of low-dose steroid regarding its potential benefits in pediatric cardiac surgery. Therefore, the conventional strategy of steroid treatment, high-dose pretreatment, should be modified in the cardiac surgery with CPB. However, further studies must be performed on the larger number of patients in as much as small number of patients in this study.

Key Words: Pediatric cardiac surgery, Cardiopulmonary bypass, Low-dose steroid, High-dose steroid

*논문 접수: 2006년 7월 27일
수정재접수: 2006년 9월 6일

†교신저자: 김양원, (우) 614-735, 부산광역시 부산진구 개금동 633-165, 인제대학교 의과대학 부산백병원 응급의학과
Tel: 051-890-6023, Fax: 051-891-1465, e-mail: kyw4234@umitel.co.kr

서 론

심장수술 시 보편적으로 적용하는 체외순환 (cardiopulmonary bypass)은 오랜 세월 동안 그 운용기법과 시스템의 눈부신 발전에도 불구하고, 여전히 수술 후 환자 이환율의 중요한 원인이 된다. 체외순환의 가동장치들 (산화기, 순환회로)의 비내피성 이물질 표면에 대한 혈액의 접촉은 수많은 화학주성 인자와 혈관 활성 물질의 생성 및 방출을 자극하고 이로 인해 발생한 비정상적인 전신염증반응은 주요 장기기능 장애를 초래하여 수술 후 환자의 회복을 어렵게 만든다. 체외순환의 시작은 혈소판, 호중구, 단구, 대식세포의 활성화와 함께, 고전경로 및 부경로를 통한 보체활성화, 그리고 그로 인한 응고계, 섬유소용해계, 칼리크레인계 (kalikrein cascade)의 활성화를 개시시키며, 내독소 및 많은 cytokines의 방출을 유도하고 혈관내피세포의 투과성 증가를 일으키는 매우 복잡하고 다면성의 비생리학적 반응을 일으킨다 (Hammerschmidt, 1981; Butler et al., 1993; Chaney, 2002). 활성화된 백혈구는 혈관에서 조직 쪽으로 이동하여 다양한 단백질 분해효소 및 elastase를 방출시켜 혈관 및 실질세포의 손상을 일으킨다. 이따라 지속되는 전신염증반응은 매개체 (내독소 및 cytokines)의 추가적 방출에 의해 더욱 증폭된다. 체외순환에 의해 야기되는 생리학적 손상으로는 신경학적 장애, 폐기능 장애, 신장기능 장애 및 혈액학적 문제 등을 들 수 있으며 수술 후 이환율 및 사망률 증가의 원인이 된다 (Hammerschmidt, 1981). 전신염증반응과 관련된 또 다른 임상증세로는 발열, 체액저류로 인한 전신부종 및 심근부종, 혈동력학의 비정상적 변화 등이 있다.

많은 연구자들은 이러한 체외순환의 유해한 전신염증 효과들을 예방하거나 완화시키기 위해 항염증 약물인 스테로이드를 전통적으로 많이 사용해 왔다. 흔히 스테로이드로 지칭되는 corticosteroid의 생리학적 효과는 매우 다양하고 광범위하다. 스테로이드는 탄수화물 대사, 단백질 대사, 지질 대사, 전해질 및 수분균형, 심혈관계, 골격근, 중추신경계, 혈액의 혈구성분 등에 영향을 미치며, 항염증 효과를 가지고 있어 광범위하고 수많은 방식으로 다른 장기 및 조직에 영향을 미친다.

1960년대 초기 동물 및 인체 대상 연구에서 스테로이드가 쇼크와 패혈증에 유익한 효과가 있다고 보고된 이래 체외순환에 대한 실제 사용이 있었고 그 후 많은 실험과 임상적용이 뒤따랐다 (Weil and Whigham, 1965; Sambhi et al., 1965; Moses et al., 1966; Choi et al., 2005). 스테로이드와 관련된 대부분의 연구보고들은 성인 그룹에 관한 것들이고 소아에 대한 연구는 상대적으로 매우 적다. 심장수술 시 스테로이드 사용의 가장 중요한 핵심은 투여 시기와 사용량일 것이다.

전자의 문제에 관해서는 다양한 논문들이 이미 보고된 바 있으나 사용량에 대해서는 연구된 실험들이 그리 많지 않은 실정인데, 그 이유는 전통적으로 고용량의 스테로이드를 사용해 온데서 연유할 것이다.

특히 심장수술을 받는 소아환자의 경우, 성인에 비해 체외순환의 유해한 효과에 상대적으로 취약하며 전통적 투여방식인 고용량의 스테로이드가 소아의 생리에 어떤 영향을 미치는지 충분히 검증되거나 결정되지 않았다. 복잡 심기형 심장수술을 시행할 소아환자들에 있어 예상되는 장시간의 체외순환은 수술 후 환자의 회복에 심대한 영향을 미치므로 이러한 체외순환 관련 병태생리의 완화나 조절을 위한 적정량의 스테로이드의 사용은 임상적으로 매우 중요한 일일 것이다. 또한 비록 임상적 보고 사례는 없지만 고용량 스테로이드의 사용은 소화성 궤양의 발생이나 면역기능의 억제로 인한 수술 후 감염의 가능성이 상존한다. 이와 같은 상황들이 체외순환을 동반한 소아 심장수술환자들에 있어 스테로이드의 투여용량과 관련된 연구의 필요성을 유도하는 필요충분조건이 된다.

따라서 본 연구자들은 소아 심장수술환자들에 있어 수술 전 저용량 스테로이드의 투여가 고용량을 투여한 만큼의 임상 효과가 있는지를 규명하기 위해 전향적 연구를 시행하게 되었다. 이 연구의 목적은 선천성 심장수술을 시행하는 소아환자들에 있어 저용량 스테로이드와 고용량 스테로이드의 임상 효과의 비교를 통해 보다 적절한 투여용량 결정을 위한 기초 자료로 활용함에 있다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

2002년 1월부터 2003년 2월까지 체외순환을 이용하여 심장수술을 시행하기로 예정된 소아환자들 중 수술 전 신경 및 뇌혈관질환, 면역계질환, 혈액질환, 간 혹은 신장질환을 가진 환자나 부신피질 호르몬 투여 경험이 있는 환자를 제외한 30명의 환자들을 연구 대상으로 하였다. 연구목적에 따라 대상 환자들을 무작위로 저용량 스테로이드 투여군 (10 mg/kg, n=15, 이하 저용량군)과 고용량 스테로이드 투여군 (30 mg/kg, n=15, 이하 고용량군)으로 분류하였고, 양 군 모두 methylprednisolone을 체외순환 실시 1시간 전에 정맥 투여하였다.

전체 환자들에 대해 전향적이고 무작위적인 이중맹검법 (double blind test)을 적용하여 연구하였다. 양 군 간에 임상적으로 특별한 차이는 없었다 (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics of low-dose and high-dose steroid groups

Characteristics	Group	
	Low-dose	High-dose
Number of patient	15	15
Gender (male : female)	10 : 5	8 : 7
Age (month)	20.9±10.2	22.7±12.4
Body weight (kg)	11.7±3.9	11.0±3.0
Perfusion rate (L/min/m ²)	2.6±0.2	2.6±0.2
NT (°C)	27.9±2.5	27.5±2.9
ACC (min)	71.7±26.1	77.9±26.3
TBT (min)	103.5±34.1	111.1±32.7

Data were expressed as mean standard deviation (SD). There were no significant differences in the characteristics between two groups ($P>0.05$). Abbreviation: NT, nasopharyngeal temperature during cardiopulmonary bypass; ACC, aortic cross-clamping time; TBT, total bypass time

2. 연구 방법

1) 체외순환

체외순환 시 인공 심폐기는 비박동성 5-head roller pump (3 M Healthcare Co., America)를 사용하였다. 모든 환자들에게 동일 회사의 막형산화기 (Medtronic Inc., America), 동맥혈 필터 그리고 순환회로 (Dong-nam Co., Korea)를 사용함으로써 연구결과의 오차발생을 최소화 시켰다. 체외순환 회로를 환자의 심장에 연결하기 전 heparin (3 mg/kg)을 투여하여 혈액응고 활성시간이 최소 500초 이상 유지되도록 하였다. 인공 심폐기 충전액으로 Hartmann 용액, 20% mannitol (2.5 ml/kg), sodium bicarbonate (10 meq), calcium gluconate (1 g), ascorbic acid (0.5 g) 등을 사용하여 적혈구 용적률이 약 25% 정도 유지되게 하였다. 체외순환 중 적혈구 용적률이 20% 이하로 떨어질 경우 신선 농축 적혈구를 첨가하였다. 수술 시 심장 정지 유도 및 심근보호를 위해 냉각 혈액심정지액 (4:1)을 상행대동맥의 기시부에 주입하였으며 냉각수를 이용한 심근의 국소 냉각법을 병용하였다. 양 군 모두에 대해 비박동성의 중등도 저체온 체외순환을 적용하였고 혈류는 2.4~2.8 L/min/m²로 관류하였다. 체외순환 시 동맥혈액의 산 염기 평형 및 가스는 양 군 모두 온도 비보정의 α -stat 방식으로 하되 PaCO₂를 약 40 mmHg 범위로 유지시켰다. 체외순환 중 평균 동맥혈압은 모든 환자에 있어 50~70 mmHg 범위로 가능한 유지하였고, 만일 50 mmHg 이하일 경우 phenylephrine을, 그리고 70 mmHg 이상일 경우 sodium-nitroprusside를 각각 투여하여 혈압을 정해진 범위 내로 조절하였다. 체외순환 종료 후 체내 잔여 heparin 중화를 위해 protamine을 수술 전 투여한 heparin 양의 1~1.2배로 투여하여 혈액활성 응고시간이 정상치로 회복되게 하였다.

2) 측정 변수

(1) 총 백혈구 수 및 분획세포 비율

모든 환자에게 대해 체외순환 시작 전 (이하 Pre-CPB), 체외순환 시작 후 10분 (이하 CPB-10), 체외순환 종료 직후 (이하 CPB-OFF)의 세 시기에 요골동맥으로부터 채취한 말초혈액을 이용하여 총 백혈구 수 및 분획세포 비율 (호중구 분획, 림프구분획, 단구분획)을 측정하여 양 군 간에 비교하였다.

(2) 혈소판 수

상기의 세 시기에 채취한 혈액을 이용하여 혈소판 수를 측정하여 양 군 간에 비교하였다.

(3) 염증 표지자

상기의 세 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 염증 표지자인 interleukin-6 (IL-6)을 측정하여 양 군 간에 비교하였다. IL-6 측정은 EIA 방법에 따라 상품화된 Quantikine HS human IL-6 kit (R&D System, America)를 구입하여 Bio-Tec microplate reader (Bio-Tek Instrument, America) 장비로 분석하였다.

(4) 호중구활성화 표지자

상기의 세 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 호중구의 활성화 정도를 나타내는 표지자인 myeloperoxidase 농도를 측정하여 양 군 간에 비교하였다. Myeloperoxidase 농도 측정의 원리는 sandwich method로서 Bioxytech MPO enzyme immunoassay kit (Bioxytech., America)를 이용하여 SLT reader (Rainbow Lab instrument, Austria) 장비로 측정하였다.

(5) 유리산소기 생성 표지자

상기의 세 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 유리산소기 생성 표지자인 total antioxidant 농도를 측정하여 양 군 간에 비교하였다. Total antioxidant 농도는 상품화된 Kit인 Total antioxidant status (Randox, United Kingdom)를 구입하여 Hitachi 7150 (Hitachi, Japan) 장비로 분석하였다.

(6) 뇌손상 표지자

상기의 세 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 뇌손상 표지자인 neuron-specific enolase (NSE) 농도를 측정하여 양 군 간에 비교하였다. NSE 측정은 immunoradiometric assay 방법에 따라 상품화된 Kit인 ELSA-NSE를 구입하여 Y-counter (Packard Co., America)로 측정하였다.

(7) 심장 표지자

상기의 세 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 심장 표지자인 troponin-I (TNI) 농도를 측정하여 양 군 간에 비교하였다. TNI 농도는 상품화된 Kit인 Axsym troponin-I (Abbott America)를 구입하여 Axym (Axym Co., America) 장비로 측정하였다.

(8) 간 표지자

체외순환 시작 전 (이하 Pre-CPB)과 종료 직후 (이하 CPB-

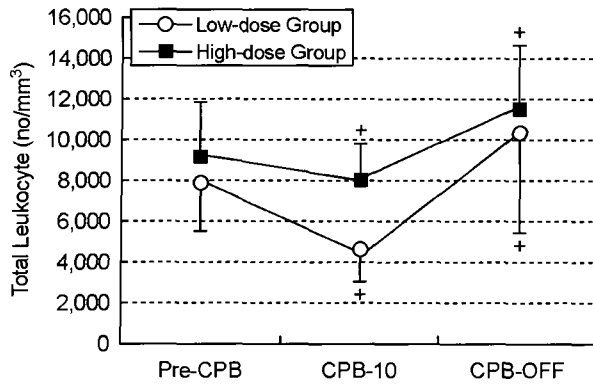


Fig. 1. Total leukocyte counts in low-dose and high-dose groups during three phases of the operation (+, $P < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value). There were no significant differences between two groups at any sampling times. Pre-CPB = before cardiopulmonary bypass; CPB-10 = 10 minutes after the start of CPB, a steady-state CPB; CPB-OFF = immediately after CPB stop.

OFF) 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 간 표지자인 aspartate aminotransferase (AST) 및 alanine aminotransferase (ALT) 농도를 측정하여 Pre-CPB치를 100%로 하여 CPB-OFF의 변화율을 백분율로 구한 뒤 양 그룹 간에 비교하였다.

(9) 신장 표지자

체외순환 시작 전 (이하 Pre-CPB)과 종료 직후 (이하 CPB-OFF) 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 신장 표지자인 creatinine 및 blood urea nitrogen (BUN)을 농도를 측정하여 양 군 간에 비교하였다.

(10) 기타 변수

수술 동안의 소변 배출량 (mL/hr), 수술 후 폐지수 (PaO_2/FiO_2), 수술 후 24시간 및 총 출혈량, 기계호흡 보조시간, 중환자실 치료기간, 합병증, 재원 일수 등을 함께 조사하여 양 군 간에 비교 평가하였다.

3. 자료의 분석 및 통계처리

각 그룹 내의 연속 측정 변수들 (총 백혈구 수, 분획세포 비율, 혈소판 수, 염증 표지자, 호중구활성화 표지자, 뇌손상 표지자, 심장 표지자, 간 표지자, 신장 표지자)은 Wilcoxon signed-rank test로 통계적 검정을 하였고 이러한 변수들의 양 군 간의 비교에는 Mann-Whitney test를 적용하여 그룹 간 차이를 검정하였다. 그리고 양 군 간에 수술 후 합병증 (발열, 창상문제) 발생률의 비교는 Fisher's test를 이용하였다. 자료 분석은 전문 통계 프로그램인 SAS를 이용하였고 $P \leq 0.05$ 일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였으며 가능한 모든 자료의 값은 평균 \pm 표준편차로 표시하였다.

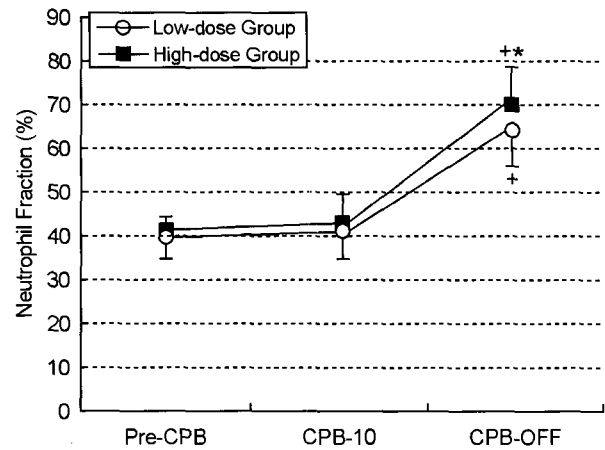


Fig. 2. Neutrophil fraction in low-dose and high-dose groups during three phases of the operation. Neutrophil fraction at CPB-OFF was significantly higher in high-dose group than in low-dose group. +, $P < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value; *, $P < 0.05$ when compared with low-dose group.

결 과

1. 총 백혈구 수의 변화

총 백혈구 수는 양 군 모두 Pre-CPB (기준치)에 비해 CPB-10 때는 감소하였으나 ($P < 0.05$) CPB-OFF시 유의하게 증가하였다 ($P < 0.05$). 군 간의 비교에 있어 기준치뿐만 아니라 CPB-10 (저용량군 vs 고용량군, $4,729 \pm 1,523/mm^3$ vs $8,067 \pm 1,787/mm^3$)과 CPB-off ($10,371 \pm 4,767/mm^3$ vs $11,496 \pm 3,219/mm^3$, $P > 0.05$) 시기에도 유의한 차이가 없었다 (Fig. 1).

2. 분획세포 비율

호중구분획 비율은 양 군 모두 Pre-CPB (기준치)에 비해 CPB-10 때는 변화가 없었으나 CPB-OFF시 유의하게 증가하였다 ($P < 0.05$). 군 간의 비교에 있어 CPB-OFF시 고용량군이 저용량군 보다 유의하게 더 높았다 ($70.49 \pm 8.03\%$ vs $63.13 \pm 7.43\%$, $P = 0.013$, Fig. 2). 림프구분획 비율은 양 군 모두 CPB-10 때는 Pre-CPB와 차이가 없었으나 CPB-OFF시에는 유의하게 감소하였다 ($P < 0.05$). 군 간의 비교에 있어 CPB-OFF시 고용량군이 저용량군 보다 유의하게 더 낮았다 ($24.96 \pm 8.82\%$ vs $33.24 \pm 7.86\%$, $P = 0.005$, Fig. 3). 단구의 경우 양 군 모두 CPB-10과 CPB-OFF시 Pre-CPB에 비해 유의하게 저하되었고 ($P < 0.05$), 양 군 간에는 어느 시기에도 유의한 차이가 없었다 ($P > 0.05$, Fig. 4).

3. 혈소판 수

혈소판 수는 양 군 모두 CPB-10과 CPB-OFF시 Pre-CPB에 비해 유의하게 저하되었고 ($P < 0.05$), 양 군 간에는 어느 시기에도 유의한 차이가 없었다 ($P > 0.05$, Fig. 5).

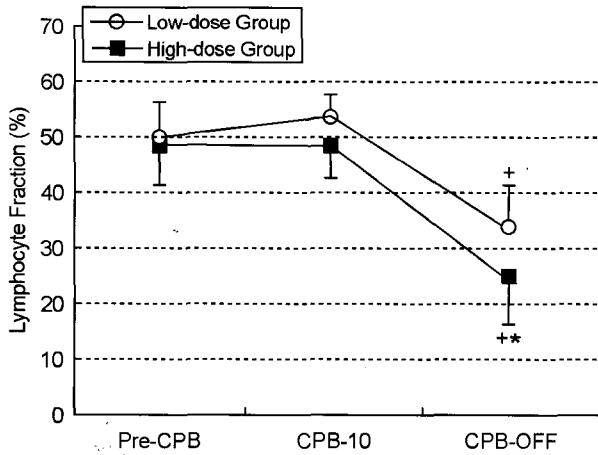


Fig. 3. Lymphocyte fraction in low-dose and high-dose groups during three phases of the operation. Lymphocyte fraction at CPB-OFF was significantly lower in high-dose group than in low-dose group. +, $P < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value; *, $P < 0.01$ when compared with low-dose group.

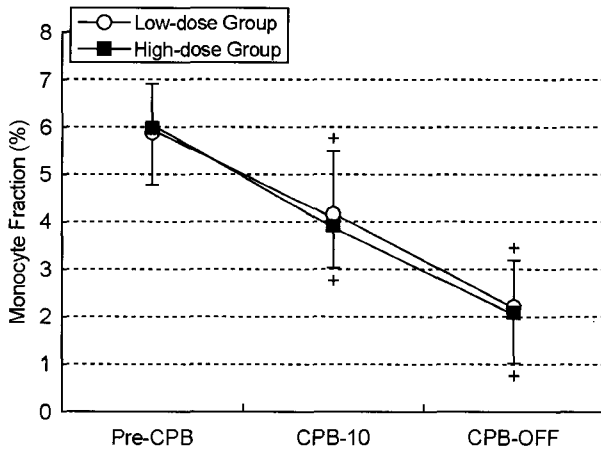


Fig. 4. Monocyte fraction in low-dose and high-dose groups during three phases of the operation. There were no significant differences between two groups at any sampling times. +, $P < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value.

4. Interleukin-6 농도

염증 표지자인 interleukin-6 (IL-6)은 양 군 모두 CPB-10 때는 Pre-CPB와 유의한 차이가 없었으나 CPB-OFF시에는 유의한 증가를 보였다 ($P < 0.05$). 군 간의 비교에서는 CPB-10 때 고용량군이 저용량군 보다 유의하게 더 높았다 (7.41 ± 6.28 pg/mL vs 2.40 ± 2.35 pg/mL, $P = 0.04$, Fig. 6).

5. Myeloperoxidase 농도

호중구의 활성 표지자인 myeloperoxidase 농도는 양 군 모두 CPB-10 때에는 Pre-CPB와 유사한 수준을 보였으나 CPB-OFF시에는 기준치 보다 유의한 상승을 보였다 ($P < 0.05$). 한

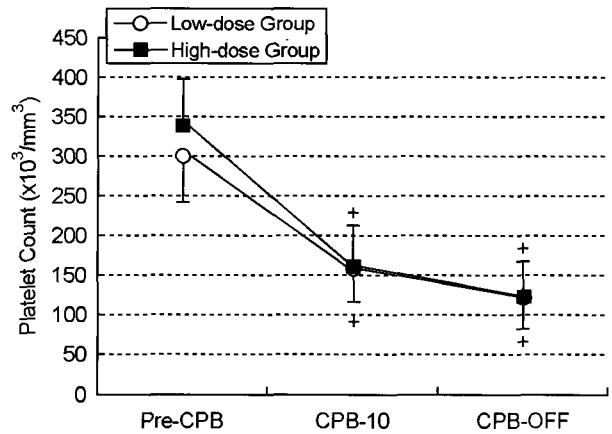


Fig. 5. Platelet counts in low-dose and high-dose groups during three phases of the operation. There were no significant differences between two groups at any sampling times. +, $P < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value.

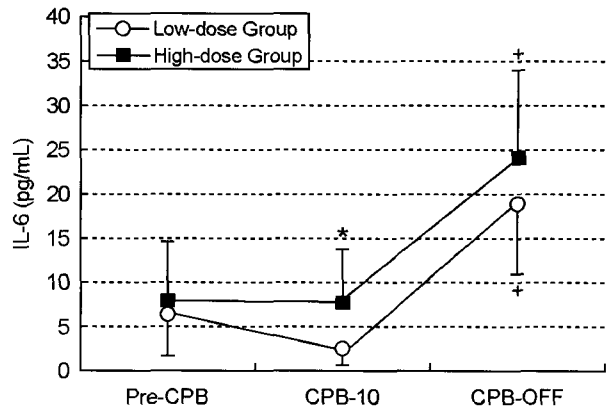


Fig. 6. Serum levels of interleukin-6 (IL-6) in low-dose and high-dose groups during three phases of the operation. Interleukin-6 level at CPB-10 was significantly higher in high-dose group than in low-dose group. +, $P < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value; *, $P < 0.05$ when compared with low-dose group.

편 양 군 간의 비교에서는 CPB-OFF시 고용량군이 저용량군 보다 유의하게 더 증가하였다 (21.62 ± 7.36 ng/mL vs 15.99 ± 5.83 ng/mL, $P = 0.03$, Fig. 7).

6. Total antioxidant 농도

Total antioxidant 농도는 양 군 모두 체외순환으로 인한 유의한 증가가 없었으며 군 간에도 유의한 차이가 없었다 ($P > 0.05$, Fig. 8).

7. Neuron-specific enolase 농도

Neuron-specific enolase (NSE) 농도는 CPB-10 때 기준치에 비해 유의하지 않은 약간의 저하를 보였으나 CPB-OFF시에는 유의한 상승을 나타내었다 ($P < 0.05$). 군 간의 비교에서는

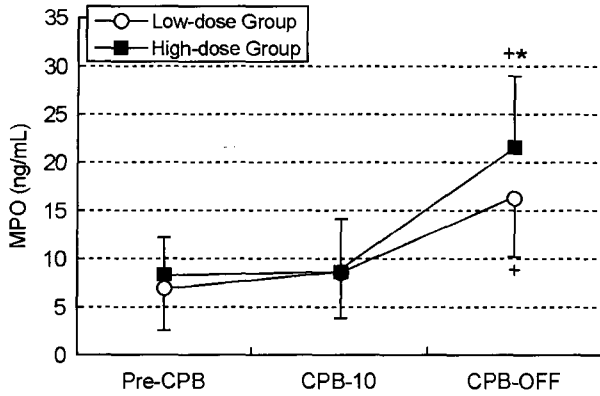


Fig. 7. Serum levels of myeloperoxidase (MPO) in low-dose and high-dose groups during three phases of the operation. High-dose group had significantly higher myeloperoxidase level than low-dose group at CPB-OFF. +, $P < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value; *, $P < 0.05$ when compared with low-dose group.

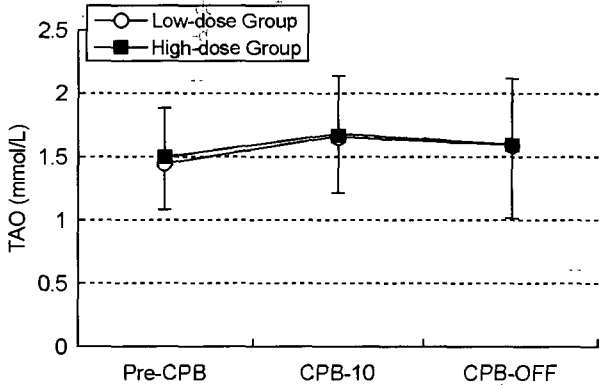


Fig. 8. Serum levels of total antioxidant (TAO) in low-dose and high-dose groups during three phases of the operation. There were no significant differences between two groups at any sampling times.

CPB-OFF시 고용량군이 저용량군 보다 높았으나 통계적으로는 유의하지 못하였다 (22.48 ± 9.66 ng/mL vs 17.02 ± 6.72 ng/mL, $P > 0.05$, Fig. 9).

8. Troponin-I 농도

심장 표지자인 troponin-I (TNI) 농도는 양 군 모두 CPB-10 과 CPB-OFF 두 시기 때 Pre-CPB치 보다 유의하게 증가하였다 ($P < 0.01$). 군 간의 비교에서는 CPB-OFF시에 고용량군이 저용량군 보다 유의하게 더 높았다 (32.14 ± 18.87 ng/mL vs 19.45 ± 16.32 ng/mL, $P = 0.05$, Fig. 10).

9. Aspartate aminotransferase 농도

Aspartate aminotransferase (AST) 농도는 저용량군의 경우 CPB-OFF시 특별한 변화 없이 기준치와 비슷하였으나, 고용량군의 경우 CPB-OFF시 기준치 보다 급격한 증가를 보였다

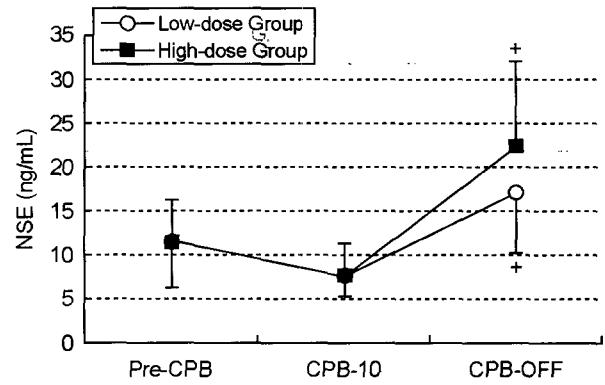


Fig. 9. Serum levels of neuron-specific enolase (NSE) in low-dose and high-dose groups during three phases of the operation. There were no significant differences between two groups at any sampling times. +, $P < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value.

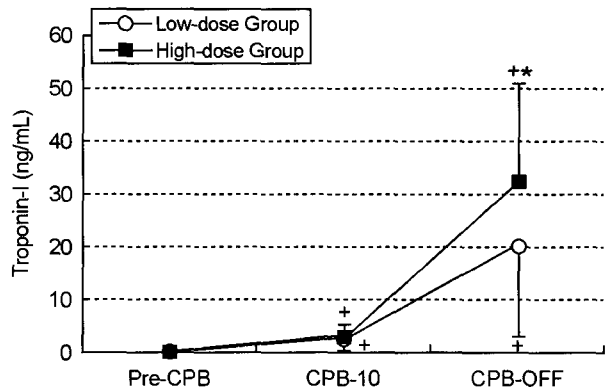


Fig. 10. Serum levels of troponin-I in low-dose and high-dose groups during three phases of the operation. Troponin-I level at CPB-OFF was significantly higher in high-dose group than in low-dose group. +, $P < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value; *, $P < 0.05$ when compared with low-dose group.

($P < 0.05$). 군 간의 비교에서는 CPB-OFF시 고용량군이 저용량군 보다 유의하게 더 증가되었다 (51.07 ± 56.78 U/L vs 23.60 ± 5.15 U/L, $P = 0.05$, Table 2).

10. Alanine aminotransferase

Alanine aminotransferase (ALT) 농도는 양 군 모두 CPB-OFF시 기준치와 유의한 차이를 보이지 않았다 ($P > 0.05$). 군 간의 비교에서는 CPB-OFF시 고용량군이 저용량군 보다 유의하게 더 높았다 (15.80 ± 8.13 U/L vs 10.47 ± 3.94 U/L, $P = 0.04$, Table 2).

11. Creatinine 및 BUN

신장 표지자인 creatinine과 BUN 둘 다 양 군 모두 체외 순환 동안 유의한 변화가 없었고 군 간에 차이 없었다 ($P > 0.05$, Table 2).

Table 2. Results of biochemical analysis in low-dose and high dose steroid groups

Parameters	Low-dose group	vs	High-dose group
	Pre-CPB		CPB-OFF
AST (unit/L)	26.4±8.4 vs 35.7±11.3		23.6±14.7 vs 51.1±21.4*
ALT (unit/L)	15.6±7.2 vs 18.3±7.9		14.9±9.2 vs 18.3±10.6
BUN (mg/dL)	12.8±6.0 vs 12.0±5.5		12.3±7.4 vs 12.3±8.1
Creatinine (mg/dL)	0.5±0.0 vs 0.4±0.0		0.5±0.1 vs 0.5±0.1

Data were expressed as mean ± SD. +, $P < 0.05$ (when compared with Pre-CPB value); *, $P < 0.05$ (when compared with lose-dose group).

Abbreviation: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen

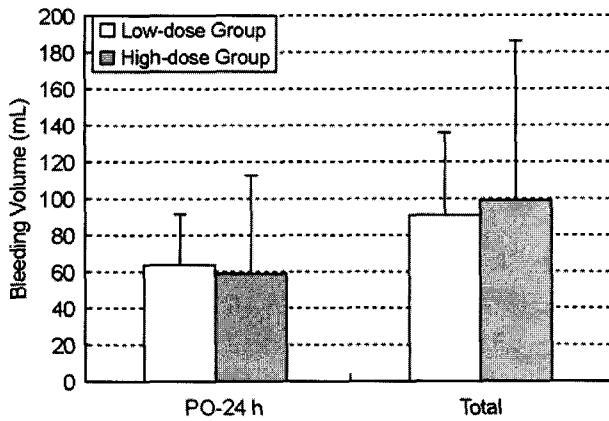


Fig. 11. Blood loss volume at postoperative period in low-dose and high-dose groups. There were no significant differences in postoperative 24 hours (PO 24 h) and total volumes in blood loss between two groups.

12. 수술 후 출혈량

수술 후 24시간 출혈량과 총 출혈량은 저용량군의 경우 각각 63.33±27.95 mL와 90.67±44.80 mL이었고 고용량군의 경우 각각 58.67±53.60 mL과 97.67±87.95 mL였다.

양 군 간에는 어떤 시기에도 유의한 차이가 없었다 ($P > 0.05$, Fig. 11).

13. 기타 변수

기계호흡 보조시간 (21.40±14.83 hrs vs 13.51±3.82 hrs, $P=0.03$)과 재원 일수 (12.73±4.70 days vs 11.20±6.20 days, $P=0.04$)는 고용량군이 저용량군 보다 유의하게 더 길었다. 그러나 나머지 변수인 체외순환 동안의 총 소변 배설량, 수술 후 폐지수, 합병증 (발열, 창상문제), 중환자실 치료기간은 양 군 간에 유의한 차이가 없었다 ($P > 0.05$, Table 3).

Table 3. Comparison between low-dose and high-dose steroid groups regarding other clinical parameters

Clinical Parameter	Group	
	Low-dose	High-dose
PI (PaO ₂ /FiO ₂)	584.2±257.6	486.6±293.3
Postop-fever (number)	5	3
Wound problem (number)	0	1
Total urine output (mL)	466.9±9.9	483.6±13.2
MVSP (hrs)	13.5±3.8	21.4±14.8*
ICU-stay (hrs)	56.8±18.7	71.7±45.0
Hospitalization (days)	11.2±6.2	12.7±4.7*

* $P < 0.05$ (when compared to low-dose group). Total urine output, total volumes during CPB. Abbreviation: PI, pulmonary index; MVSP, mechanical ventilatory supporting period

고 찰

심장수술 시 적용하는 체외순환은 접촉체계 (contact system), 내인성 및 외인성 응고계, 보체계, 섬유소용해계 등의 혈장 단백계를 활성화시킨다 (Edmunds, 1988). 게다가 체외순환은 혈소판, 호중구, 단구, 내피세포, 림프구와 같은 혈구세포를 활성화시키고 tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8)과 같은 proinflammatory cytokines 방출의 강력한 자극제로도 역할을 한다 (Hammerschmidt et al., 1981; Edmunds, 1988; Wan et al., 1997). 이러한 cytokines는 염증의 매개체로서 역할을 하며 출혈, 혈전색전증, 체액저류, 일시적 장기기능 장애와 같은 체외순환의 주요 합병증의 원인이 된다. 특히 체외순환으로 인한 호중구활성화 및 탈과립화는 기능적으로 온전한 백혈구 수의 감소를 가져오고, 폐 내에서 활성화되고 탈과립된 호중구 격절 (sequestration)이 일어나며 이로 인해 심장수술 동안 및 후에 elastase 방출의 일시적 증가가 있다 (Hind et al., 1988; Dapper et al., 1992; Andus et al., 1993). 호중구의 탈과립화는 단백질 분해효소 및 유리산소기의 방출을 일으켜서 폐 및 심장내부의 모세혈관 내피의 파괴를 가져오며 이것이 바로 재관류 손상이다 (Hammond and Hess, 1985; Bando et al., 1990). 이런 손상의 정도에 따라 심장기능 부전 혹은 ARDS (adult respiratory distress syndrome)와 같은 폐기능 부전이 발생할 수도 있다.

이와 같은 체외순환 관련 전신염증반응을 완화시키기 위한 가장 보편적 방법으로 스테로이드의 사용이 권장되어 왔다. 흔히 스테로이드라고 불리우는 corticosteroid는 두 종류가 존재하는데 하나는 주로 전해질항상성 조절기능을 가진 mineralocorticosteroid이고 나머지 하나는 탄수화물 대사를 조절하는 기능을 가진 glucocorticoid이다. 이 두 종류 중 주로 임상에서 사용되는 것은 glucocorticoid로서 오랜 세월 많은 연

구를 통해 그 다양한 효과가 규명되어 왔다. 스테로이드는 혈장 내 존재하는 두 가지 단백질인 globulin과 albumin에 가역적으로 결합한다. Globulin은 스테로이드에 대한 높은 친화성을 가지고 있음에도 불구하고 낮은 총 결합능을 가지고 있는데 비해 albumin은 낮은 친화성에도 불구하고 높은 총 결합능을 보인다. 스테로이드의 양이 증가되면 globulin에 결합되는 농도는 거의 변화되지 않고 유리형 (free type) 스테로이드 및 알부민 결합 스테로이드 농도는 증가된다. 이 중 유리형 스테로이드가 생물학적 활성능이 있으며 간대사와 신장배설에 건널 수 있다.

스테로이드는 체외순환으로 인한 보체매개성 호중구활성화, 수술 후 기관지 폐포세척액 내의 과립백혈구 수, 폐내 백혈구격절 (pulmonary leukostasis) 등을 감소시켜 주었고 (Cavarocchi et al., 1986; Tennenberg et al., 1986), 마취유도 후 methylprednisolone을 투여 받은 환자군이 체외순환 실시에 따라 비록 C3a 및 elastase의 혈중 농도는 플라시보군과 비슷했지만 leukotriene B₄와 tissue plasminogen activator의 혈중 레벨은 유의하게 낮았다 (Jansen et al., 1991). Jorens 등 (1993) 역시 마취유도 후 methylprednisolone (30 mg/kg)을 투여 받은 환자군이 체외순환 후 플라시보 투여군과 C3a 혈중 농도는 유사하였으나 보다 낮은 IL-8 농도와 호중구 감소증이 덜 일어났음을 관찰하였고 스테로이드군으로부터 수거한 폐포대식세포가 대조군의 경우보다 IL-8을 보다 적게 분비했다고 보고하였다. 이 외의 많은 연구자들은 스테로이드의 사용이 proinflammatory cytokines인 IL-1 (Engelman et al., 1995), IL-6 (Hill et al., 1995; Kawamura et al., 1995; Teoh et al., 1995; Diego et al., 1997; Kawamura et al., 1999; Choi et al., 2005), IL-8 (Engelman et al., 1995; Kawamura et al., 1995; Teoh et al., 1995; Tabardel et al., 1996; Wan et al., 1996; Kawamura et al., 1999; Choi et al., 2005), TNF- α (Hill et al., 1995; Teoh et al., 1995; Tabardel et al., 1996; Wan et al., 1996)의 생성을 감소시켜 주고, 혈장 내독소 증가의 완화 (Wan et al., 1999), 기관지 상피세포의 nitric oxide 농도 증가의 감쇠 (Hill et al., 1995), 호중구 CD11b surface glycoprotein upregulation의 감소 (Hill et al., 1994), 심박출지수의 향상 (Kawamura et al., 1995), 발열 발생률의 감소 (Wan et al., 1997) 등을 가져다 주었음을 증명하였다. 또한 스테로이드는 proinflammatory cytokines에 대한 억제 효과뿐만 아니라 anti-inflammatory cytokine인 IL-4와 IL-10의 생성을 증가시켜 체외순환으로 인한 염증반응의 발생 및 증폭을 억제하는 효과 역시 가지고 있다 (Tabardel et al., 1996; Wan et al., 1996; Wan et al., 1997).

저용량의 스테로이드는 호중구에 의한 plasminogen activator의 형성을 억제한다. Plasminogen activator는 plasminogen을 plasmin으로 전환시키며 plasmin은 fibrin 및 다른 단백질을 가수분해 시켜서 백혈구를 염증반응 속으로 끌어들이는

기능을 가지고 있다. 또한 스테로이드는 phospholipase A₂ 역시 억제시켜서 인지질로부터 아라키돈산 (arachidonic acid)의 방출을 감소시킨다. 이러한 스테로이드의 효과는 화학주성과 염증반응에 중요한 역할을 수행하는 아라키돈산 대사산물인 prostaglandins, leukotriens, prostaglandin endoperoxides, thromboxane 등의 형성을 감소시킨다 (Chaney, 2002).

Denizot 등 (1999)은 체외순환을 이용한 심장수술 동안 큰 동맥 및 소동맥, 그리고 정맥 내의 평활근에 대해 작용하여 강력한 혈관수축 작용을 유도하는 지질대사 산물인 LTB₄ (leukotriene B₄) 및 LTC₄ (leukotriene C₄)가 방출되며 수술 전 스테로이드의 투여가 이러한 아라키돈산 대사산물의 생성을 감소시킬 수 있음을 보고함으로써 또 다른 관점에서의 스테로이드의 유용성을 제시하였다.

심장수술 시 항염증 효과를 위해 예방적으로 스테로이드를 사용할 경우 스테로이드는 전통적으로 고용량이 사용되어 왔는데 이는 초기 연구자들의 경험적 산물에서 비롯되었다. 60년 대 후반 methylprednisolone이 선택적 스테로이드로서 사용되기 시작하면서 이 시기의 연구자들은 정맥을 통한 30 mg/kg의 용량 투여가 적절한 것으로 생각하였다. 그 이유는 이 용량이 임상 쇼크 연구에서 유익한 것으로 나타났고 (Motsay et al., 1970) 건강한 지원자 (n=12)에게 이 양을 투여했을 때 유해한 전신 효과가 없었기 때문이었다 (Novak et al., 1970).

그러나 그 이후 투여용량에 대한 더 많은 진보적 연구는 이루어지지 않았고, 1980년대 초기 Thompson 등 (1980, 1982)은 체외순환 전 30 mg/kg의 methylprednisolone을 투여 받은 환자들의 혈액을 분석해 본 결과 이 약물의 혈장 농도가 체외순환의 시작 직후 초기에 인공 심폐기 충전액에 의한 희석으로 약 50%의 실질적 감소가 있었음을 확인하였다. 이 연구자는 다시 30 mg/kg의 스테로이드를 반복 투여하여 수술 후까지 혈장 내 농도를 유지시켰다. 지금까지 분명히 효과적인 혈장 내 스테로이드의 유지 농도는 알려져 있지 않은 관계로 전술한 몇몇 연구결과를 참고로 스테로이드 사용 용량에 관해 또 다른 관점에서의 연구가 있었는데 Briegel 등 (1994)은 패혈증이 있는 환자들에 대해 저용량의 스테로이드를 투여하여 전신염증반응을 완화시킨 긍정적 결과를 보고하였다.

그러나 체외순환 시 스테로이드 용량의 작용기전은 다를 수 있다. 심장수술 시 스테로이드의 효과적 약리작용을 위해 고용량의 스테로이드를 사용하여 체외순환의 이 물질 표면에 닿게 함으로써 면역계 반응을 감쇠시킬 수 있다 (Tassani 2000).

한편 90년대 초반 몇몇 연구에 의하면 고용량 (30 mg/kg) 스테로이드의 사용이 몸무게에 기초한 것인지 어떤지 그 타당성에 의문이 있어 보인다. 이들 몇몇 연구들은 환자의 몸

무게에 관계없이 1 g만을 투여한 경우와 30 mg/kg를 투여한 경우 모두 약물 효과가 동일하게 최고 수준에 도달하였음을 규명하였다 (Kong et al., 1990; Derendorf et al., 1991, 1993). Diego 등 (1997) 역시 환자에게 1 g의 스테로이드를 사용하였고, Teoh 등 (1995)은 마취유도 전에 단지 250 mg의 스테로이드를 투여하여 염증매개체들의 유의한 감소를 관찰하였다. Tabardel 등 (1996)은 관상동맥 우회수술 환자에게 있어 dexamethasone 1 mg/kg를 투여하여 고용량 (30 mg/kg)의 methylprednisolone과 비교한 결과 비슷한 정도의 IL-8 농도의 억제와 IL-10 농도의 증가를 확인할 수 있었다. 심지어 Yilmaz 등 (1999)은 1 mg/kg의 methylprednisolone 투여조차 IL-6 생성을 대조군 보다 유의하게 억제시켰다고 주장하였다.

한편, 스테로이드와 관련된 수많은 연구의 대부분이 성인을 대상으로 한 연구이고 소아에 관한 연구는 상대적으로 매우 적다. 주지의 사실과 같이 소아는 성인에 비해 체외순환의 유해한 효과에 대해 상당히 위험할 수도 있다. 소아의 경우 체외순환에 대한 염증반응의 심각한 상황은 폐기능 장애와 체외순환 중 사용한 과량의 수액성분으로 인한 총 체액 용적의 증가일 것이다. 이러한 상황들은 수술 후 기계호흡 보조시간의 연장, 중환자실에서 치료일 수의 증가, 심장 및 폐기능 장애를 초래할 수 있고 심지어 수술 후 흉부봉합을 어렵게 만들 수 있고 결국 합병증 발생 가능성의 증가로 인한 치료비의 가중까지 초래할 것이다.

본 연구자는 소아 심장수술환자들에 있어 체외순환 시작 약 1시간 전에 투여한 저용량 스테로이드와 고용량 스테로이드의 다양한 효과 및 임상결과들을 비교 연구하여 보다 적절한 투여용량을 결정하기 위해 이 연구를 시행하게 되었다.

총 백혈구 수의 경우 체외순환 시작부터 종료 시까지 양군 간에 유의한 차이가 없었으며 체외순환 동안 양군 모두 기준치에 비해 유의하긴 하였으나 전체적인 변화 폭이 그리 크지 않았다. 호중구분획의 경우 양군 모두 CPB-10 때 기준치와 전혀 차이가 없었었고 CPB-OFF시 유의한 증가가 있었는데 이는 스테로이드가 체외순환 초기에서 중기까지는 적어도 강력한 항염증 효과를 발휘하나 후기에 이르러서는 그 효과가 조금 저하됨을 시사하는 것이다. CPB-OFF시 호중구분획은 저용량군이 고용량군 보다 오히려 더 낮음으로써 고용량 투여의 우수성을 입증할 수 없었다.

림프구 분획의 경우 역시 CPB-OFF 때에 고용량군이 유의하게 더 저하된 결과를 보였다. 단구분획과 혈소판 수는 양군 모두 CPB-10에서 CPB-OFF시까지 유의한 감소를 보였으나 군 간의 차이는 없었다.

한편 염증반응의 중요한 지표가 되는 IL-6 농도는 흥미로운 결과가 관찰되었는데, 양군 모두 CPB-10 때에는 기준치에 비해 저하된 경향을 보여 체외순환의 모든 유해한 반응이

급격히 일어나는 이 시기에 스테로이드의 강력한 항염증 효과가 입증되었다. 고용량군은 기준치보다 통계적 유의함이 없었으나 저용량군은 기준치보다 유의한 저하는 물론이고 고용량군보다 오히려 낮음으로써 역시 고용량 투여의 상대적 유의함을 발견할 수 없었다. 그러나 CPB-OFF시 양군 모두 IL-6 농도가 기준치 보다 유의한 증가를 보임으로써 기존의 여타 연구들처럼 스테로이드를 투여하더라도 염증반응을 완전히 차단하기 어려움을 확인할 수 있었다.

IL-6는 184개의 아미노산으로 구성된 cytokine으로서 단구, 임파구, 내피세포 등과 같은 다양한 세포로부터 생성되며 (Van Snick et al., 1986; Aarden et al., 1987; Sironi et al., 1989; Cruickshank et al., 1990), 급성기 반응의 조절에 관여하며 (Gieger et al., 1988), 조직 손상의 예민한 초기인자이며 (Cruickshank et al., 1990), 심근에 대해 가역적인 negative inotropic 효과를 나타낸다 (Finkel et al., 1992).

따라서 체외순환 초기단계에 있어 스테로이드의 IL-6 생성 억제 효과는 그 이후의 과정과 수술 후 환자의 회복단계에서 긍정적으로 기여할 것이다.

Myeloperoxidase의 농도 역시 IL-6와 매우 유사한 변화 패턴을 보였는데, 양군 모두 CPB-10 때에는 기준치와 차이가 없었고 CPB-OFF시 유의한 증가를 보였고 그 증가폭은 고용량군이 저용량군 보다 훨씬 커서 고용량 투여의 장점을 확인할 수 없었다.

Myeloperoxidase는 백혈구 내에 존재하는 primary granule로서 백혈구가 활성화 될 때 유리되어 자유기산소 생성에 관여한다. Faymonville 등 (1991)은 심장수술 중 혈중 myeloperoxidase 농도의 증가를 호중구활성화의 지표로써 보고한 바 있다. 체외순환으로 인한 호중구의 활성화는 호중구막 결합 효소인 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase를 자극한다. NADPH oxidase는 NADPH로부터 electron을 제거하며 superoxide anion (O₂)을 생성시킨다 (Lunec, 1989). Superoxide anion에 대한 electron의 첨가는 hydrogen peroxide를 생성시키며 활성화된 호중구로부터 유리된 myeloperoxidase는 hydrogen peroxide와 chloride ion을 즉각 반응시켜 hypochlorous acid (HOCl)를 생성시킨다 (Gorlick and Ortolano, 1992). HOCl은 직접적인 세포 독성을 가지고 있어 백혈구 내의 protease를 활성화시키고 protease는 세포구조를 파괴한다.

Myeloperoxidase의 이러한 유해 효과를 고려할 때 스테로이드에 의한 생성의 억제는 임상적으로 대단히 중요한 의미를 갖는다. 본 연구에서 관찰된 CPB-OFF시 고용량군의 호중구분획이 저용량군 보다 높았다는 사실은 동일한 시기에 있어 더 많은 myeloperoxidase 생성의 중요한 근거가 될 것이다. 더 높은 myeloperoxidase의 생성은 상대적으로 더 유해한 효과를 발휘할 것이다.

체내 독성 유리산소기 생성의 지표가 되는 total antioxidant 농도는 양 군 모두 체외순환 시기 내내 기준치에 비해 유의한 증가가 없었으므로 유리산소기 생성에 대한 스테로이드의 억제 효과가 확인되었다. 또한 양 군 간에 유의한 차이가 없었으므로 저용량의 스테로이드만으로도 충분한 예방 효과가 있음이 입증되었다.

뇌손상 표지자인 neuron-specific enolase (NSE)의 혈중 농도는 양 군 모두 CPB-10시 기준치보다 유의한 저하가 있었으나 CPB-OFF시에는 유의한 상승을 보였고 그 상승폭은 고용량군이 더 컸으나 통계적 유의성은 없었다. 그러나 이 마지막 결과치를 기준치에 대한 변화율 (%)로 환산한다면 흥미로운 결과가 나오는데 CPB-OFF시의 저용량군의 NSE 증가율은 기준치의 약 149%였는데 비해 고용량군의 경우 거의 200%나 되어서 통계적으로 유의한 증가를 보였다 (본 연구 결과에서 제시 안 했음).

NSE는 분자량 78 kDa인 glycolytic enzyme enolase (2-phospho-D-glycerate hydrolase)의 isoenzyme (γ -subunits)으로 신경원 세포체 및 축삭과 같은 뇌조직의 추출물에서 최초로 발견되었고 뒤에 신경내분비 세포 (neuroendocrine)에서도 확인되었다 (Rider and Taylor, 1975). 이 효소는 뉴런에 대해 높은 특이성을 보이며 뉴런 손상이 일어날 경우 뇌척수액, 뇌순환 및 전신순환 속으로 방출된다 (Schmechel et al., 1978; Marangos et al., 1979; Francis et al., 1983; Steinberg et al., 1984; Marangos and Schmechel, 1987; Hans et al., 1993). 생리학적으로 NSE는 말초혈액 내 단지 소량만 존재하므로 혈액 내 이 효소의 증가는 뇌손상을 의심할 수 있다. 여러 연구자들은 순환정지 및 심장수술 후 혈중 NSE 농도의 증가를 보고함으로써 심장수술과 관련된 뇌손상 가능성을 제시하였다 (Johnson et al., 1995; Gao et al., 1999; Georgiadis et al., 2000).

따라서 본 연구에서 나타난 CPB-OFF시 NSE 농도의 고용량군의 상대적으로 더 높은 증가율은 좀 더 높은 일시적 뇌세포 손상의 가능성을 의미할 수도 있다. 고용량군의 NSE 농도 증가율이 저용량군 보다 더 높은 이유에 대해 현재의 연구결과만으로는 설명하기 어려우나 혈당치 증가와 관련된 가능성이 높다. 여러 연구들은 스테로이드의 투여가 혈중 글루코스 레벨의 증가를 가져오고 투여용량이 많을수록 증가도 더 높아진다고 보고한 바 있다 (Chaney et al., 1998, 1999, 2001). 비록 본 연구에서는 혈당치를 측정하지 않았지만 이러한 선행 연구보고를 근거로 추론해 볼 때 고용량 투여군의 혈당치가 더 높았을 가능성을 배제할 수 없다. 생리학적으로 고혈당은 산소공급이 충분하지 못한 상황 하에서 해당작용에 의한 젖산생성량의 증가를 가져와서 산혈증 (acidosis)을 유도할 수 있으며 이는 에너지 이용 측면에서 글루코스에 대한 의존도가 높은 뇌조직에 유해한 영향을 미칠 가능성이 있다. 그러나 이 부분에 대해서 향후 좀 더 많은 연구를 통

한 규명이 필요하다.

심근 손상의 지표인 troponin-I (TNI)의 경우 양 군 모두 CPB-10 때 각각의 기준치 보다 유의한 증가가 있었으나 그 변화 폭이 적었고 CPB-OFF시에는 양 군 모두 급격한 증가를 보였는데 고용량군의 증가폭이 훨씬 컸으므로 오히려 스테로이드의 고용량 사용이 유해할 수도 있다는 의구심이 들었다. 이것은 고용량군에 있어 비록 통계적 유의성은 없었으나 CPB-OFF시 IL-6 농도의 더 높은 수치, 호중구 수의 유의한 증가, myeloperoxidase 농도의 유의한 증가 현상과 결코 무관해 보이지 않으며 이들 세 가지 변수와 TNI간의 변화 패턴이 매우 유사해 보임으로써 이러한 몇 가지 요인들이 복합적으로 작용해서 고용량군에 있어 좀 더 심한 심근 손상이 발생되었을 것이라고 유추해 볼 수 있다.

AST 농도의 변화 양상 역시 전술한 다른 변수들과 유사하게 양 군 모두 CPB-OFF시 각각의 기준치 보다 통계적 유의성은 없었으나 저하되었고 저용량군은 CPB-OFF시까지 유의한 변화가 없었는데 비해 고용량군은 기준치 보다 증가했을 뿐만 아니라 저용량군 보다 유의하게 높은 경향을 보여 스테로이드의 고용량 투여의 유용성에 의문이 제기되었다.

ALT의 경우 양 군 모두 체외순환 종료 직후까지 유의한 변화없이 유지되었고 군 간에도 의미있는 차이를 보이지 않았으므로 스테로이드의 고용량 투여의 장점을 확인할 수 없었다. 혈중 AST와 ALT 농도는 간 손상의 생화학적 지표로서 다른 변수들과 마찬가지로 저용량군이 고용량군 보다 오히려 약간 더 유리한 상황을 보였다.

신장기능 손상지표인 creatinine과 BUN은 양 군 모두 체외순환 내내 유의한 변화가 없었고 군 간에도 차이가 없었으므로 이 부분에 대한 스테로이드의 안정 효과가 시사되었다.

한편 수술 후의 나머지 변수부분을 보면 24시간 및 총출혈량, 폐기능 평가지수, 발열, 창상합병증, 총 소변 배출량, 중환자실 치료기간 등은 양 군 간에 차이가 없었으나 기계호흡보조 시간과 재원 일수는 고용량군이 저용량군 보다 유의하게 길었다. 이러한 임상결과는 고용량의 스테로이드가 저용량에 비해 수술 후 폐의 기능에 부정적 영향을 미칠 수도 있음을 시사하는 중요한 소견이다.

Chaney 등 (1998, 1999, 2001)은 몇몇 연구를 통해 심장수술 전 스테로이드의 투여가 수술 후 폐탄성 감소, 폐포-동맥혈 산소분압차의 증가, 기계호흡보조시간의 연장을 일으켜 폐에 관한 부정적 효과가 있음을 주장하였다. 비록 이 주장의 임상적 타당성에 대해 더 많은 연구를 통한 진실 규명이 필요하겠지만 만일 스테로이드가 폐에 부정적 영향을 미칠 가능성이 있다면 고용량의 투여보다는 저용량의 사용이 보다 안전할 것으로 생각된다.

최근 Varan 등 (2002)은 본 연구와 비슷한 소아환자를 대상으로 한 고용량 스테로이드와 저용량 스테로이드 간의 임

상적 유용성을 평가한 연구에서 본 연구자의 경우와 마찬가지로 고용량의 우수성을 입증하지 못하였다. 그들 연구와 본 연구의 차이점은 그들의 경우 양 군 간에 대부분의 변수들이 결과에 차이가 없는데 반해 본 연구의 경우 중요한 몇몇 변수가 체외순환 중이나 직후 혹은 수술 후 시기에 오히려 고용량군이 저용량군 보다 유해한 효과를 보임으로써 예상치 못한 뜻밖의 결과를 관찰했다는 점이다. 이 부분에 대해서는 향후 더 큰 환자집단을 대상으로 한 연구를 통해 규명되고 설명되어야 할 과제로 남겨두지만 분명한 사실은 소아 심장 수술 시 고용량의 스테로이드 투여가 저용량 투여보다 결코 우수하지 못하며 전통적인 고용량 투여방식은 수정되어야 할 것으로 판단된다.r4c v

감사의 글

"본 논문은 2002년도 인제대학교 학술연구조성비 보조에 의한 것임 (This work was supported by the 2002 Inje university research grant)."

REFERENCES

- Aarden LA, De Groot ER, Schaap OL, Lansdorp PM. Production of hybridoma growth factor by human monocytes. *Eur J Immunol.* 1987. 17: 1411-1416.
- Andus T, Palitzsch KD, Gross V, Scholmerich J. Metabolic and endocrine cytokine function. *Dtsch Med Wschr.* 1993. 118: 306-313.
- Bando K, Pillai R, Cameron DE. Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990. 99: 873-877.
- Briegel J, Kellermann W, Forst H. Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group. *Clin Invest.* 1994. 72: 782-787.
- Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993. 55: 552-559.
- Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV. Complement activation during cardiopulmonary bypass: comparison of bubble and membrane oxygenators. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1986. 91: 252-258.
- Chaney MA, Nikolov MP, Blackeman B. Pulmonary effects of methylprednisolone in patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. *Anesth Analg.* 1998. 87: 27-33.
- Chaney MA, Milkolov MP, Blackeman BP. Hemodynamic effects of methylprednisolone in patients undergoing cardiac operation and early extubation. *Ann Thorac Surg.* 1999. 67: 1006-1011.
- Chaney MA, Durazo-Arvizu RA, Nikolov MP. Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2001. 121: 561-569.
- Chaney MA. Corticosteroids and cardiopulmonary bypass: A review of clinical investigations. *Chest* 2002. 121: 921-931.
- Choi SC, Kim YW, Jang JH. Clinical effects of preoperative treated-methylprednisolone in pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Biochem Lab Sci.* 2005. 11: 407-416.
- Cruickshank AM, Fraser WD, Buran HJG, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci.* 1990. 79: 161-165.
- Dapper F, Nepple H, Wozniak G. Influence of 4 different membrane oxygenators on inflammation-like processes during extracorporeal circulation with pulsatile and non-pulsatile flow. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992. 6: 18-24.
- Denizot Y, Feiss P, Nathan N. Are lipid mediators implicated in the production of pro- and anti-inflammatory cytokines during cardiopulmonary bypass graft with extracorporeal circulation? *Cytokine* 1999. 11: 301-304.
- Derendorf H, Mollmann H, Krieg M. Pharmacodynamics of methylprednisolone phosphate after single intravenous administration to healthy volunteers. *Pharm Res.* 1991. 8: 263-268.
- Derendorf H Hochhaus G, Mollmann H. Receptor-based pharmacokinetic pharmacodynamic analysis of corticosteroids. *J Clin Pharmacol.* 1993. 33: 115-123.
- Diego RP, Mihalakakos PJ, Hexum TD. Methylprednisolone and full-dose aprotinin reduce reperfusion injury after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997. 11: 29-31.
- Edmunds LH. inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1988. 66: 12-16.
- Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, Deaton DW, Kalfin R, Das D. Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1995. 60: 801-804.
- Faymonville ME, Pincemil J, Duchateau J. Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991. 102: 309-317.
- Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD. Negative inotropic effects of

- cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992. 256: 387-389.
- Francis A, Rivett AJ, Roth JA. Activity of neuron-specific enolase in normal and lesioned rat brain. *Brain Res.* 1983. 263: 89-95.
- Gao F, Harris F, Sapsed-Byrne S. Time course of neurone-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth.* 1999. 82: 266-267.
- Georgiadis D, Berger A, Kowatschem E. Predictive value of s-100 β and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000. 119: 138-147.
- Gieger T, Andus T, Klapproth J, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Induction of rat acute phase proteins by interleukin-6 in vivo. *Eur J Immunol.* 1988. 18: 717-721.
- Gorlick DL, Ortolano GA. Leukocyte depletion and implications for the prevention of reperfusion injury. *Pro Am Aca Cardiovasc. Perfusion* 1992. 13: 154-165.
- Hammerschmidt DE, Stroncek DF, Bowers TK. Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981. 81: 370-377.
- Hammond B, Hess ML. The oxygen free radical system: potential mediators of myocardial injury. *J Am Coll Cardiol.* 1985. 6: 215-220.
- Hans P, Bonhomme V, Collette J, Moonen G. Neuron-specific enolase as a marker of in vitro neuronal damage, part I: assessment of neuron specific enolase as a quantitative and specific marker of neuronal damage. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1993. 5: 111-116.
- Hill GE, Alonso S, Thiele GM. Glucocorticoids blunt neutrophil CD11b surface glycoprotein upregulation during cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg.* 1994. 79: 23-27.
- Hill GE, Snider S, Galbraith TA. Glucocorticoid reduction of bronchial epithelial inflammation during cardiopulmonary bypass. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995. 152: 1791-1795.
- Hind CRK, Griffin JF, Pack S. Effect of cardiopulmonary bypass on circulating concentrations of leukocyte elastase and free radical activity. *Cardiovasc Res.* 1988. 22: 37-41.
- Jansen NJG, van Oeveren W, van Vliet M. The role of different types of corticosteroids on the inflammatory mediators in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991. 5: 211-217.
- Johnson P, Lundqvist C, Lindrgren A, Ferencz I, Alling C, Stahl E. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. *J Cardiovasc Anesth.* 1995. 9: 694-699.
- Jorens PG, De Jongh R, De Backer W. Interleukin-8 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. The influence of pretreatment with methylprednisolone. *Am Rev Respir Dis.* 1993. 148: 890-895.
- Kawamura T, Inada K, Okada H, Odada K, Wakusawa R. Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anaesth.* 1995. 42: 399-403.
- Kawamura T, Inada K, Nara N. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med.* 1999. 27: 545-548.
- Kong AN, Jungbluth GL, Pasko MT, Beam TR, Jusko WJ. Pharmacokinetics of methylprednisolone sodium succinate and methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Pharmacotherapy* 1990. 10: 29-34.
- Lunec J. Free radicals: Their involvement in disease processes. *Ann Clin Biochem.* 1989. 27: 173-182.
- Marangos PJ, Schmechel D, Parma AM, Clark RL, Goodwin FK. Measurement of neuron-specific enolase (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *J Neurochem.* 1979. 33: 319-329.
- Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci.* 1987. 10: 269-295.
- Motsay GJ, Alho A, Jaeger T. Effects of corticosteroids on the circulation in shock: experimental and clinical results. *Fed Proc.* 1970. 29: 1861-1873.
- Novak E, Stubbs SS, Seckman CE. Effects of a single large intravenous dose of methylprednisolone sodium succinate. *Clin Pharmacol Ther.* 1970. 11: 711-717.
- Rider CC, Taylor CB. Evidence for a new form of enolase in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1975. 66: 814-820.
- Sambhi MP, Weil MH, Vdhoji VN. Acute pharmacodynamic effects of glucocorticoids; cardiac output and related hemodynamic changes in normal subjects and patients in shock. *Circulation* 1965. 31: 523-530.
- Schmechel D, Marangos PJ, Zis AP, Brightman M, Goodwin FK. Brain enolase as specific markers of neuronal and glial cells. *Science* 1978. 199: 313-315.
- Sironi M, Breviario F, Proserpio P, Biondi A, Vecchi A, Damme JV, Dejana E, Mantovani A. Interleukin-1 stimulate interleukin-6 production in endothelial cells. *J Immunol.* 1989. 142: 549-553.
- Steinberg R, Gueniau C, Scarna H, Keller A, Worcel M, Pujol JF. Experimental brain ischemia: neuron-specific enolase level

- in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage. *J Neurochem.* 1984. 43: 19-24.
- Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996. 119: 76-80.
- Tassani P. Corticosteroid during operations using cardiopulmonary bypass. *J Clin Anesth.* 2000. 12: 242-247.
- Tennenberg SD, Bailey WW, Cotta LA. The effects of methylprednisolone on complement-mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1986. 100: 134-141.
- Teoh KHT, Bradley CA, Gauldie J, Burrows H. Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation[suppl]* 1995. 92: II347-353.
- Thompson MA, Broadbent MP. Methylprednisolone prior to cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1980. 81: 370-377.
- Thompson MA, Broadbent MP, English J. Plasma levels of methylprednisolone following administration during cardiac surgery. *Anaesthesia* 1982. 37: 405-407.
- Van Snick J, Cayphas S, Vink A. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of a T cell-derived lymphokine with growth factor activity for B cell hybridomas. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986. 83: 9679-9683.
- Varan B, Tokel K, Mercan S, Dönmez A, Aslamaci S. Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methyl prednisolone: High dose versus low dose. *Pediatric Cardiol.* 2002. 23: 437-441.
- Wan S, DeSmet JM, Antoine M. Steroid administration in heart and heart-lung transplantation: is the timing adequate? *Ann Thorac Surg.* 1996. 61: 674-678.
- Wan S, LeClere JL, Schmartz D. Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid pretreated patients. *Am Heart J.* 1997. 33: 335-339.
- Wan S, LeClerc JL, Huynh CH. Does steroid pretreatment increase endotoxin release during clinical cardiopulmonary bypass? *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999. 117: 1004-1008.
- Weil MH, Whigham H. Corticosteroids for reversal of hemorrhagic shock in rats. *Am J Physiol.* 1965. 209: 815-819.
- Yilmaz M, Ener S, Alkalin H, Sagdic K, Serdar OA, Cengiz M. Effect of low-dose methylprednisolone on serum cytokine levels following extracorporeal circulation. *Perfusion* 1999. 14: 201-206.
-