

체외순환을 이용한 선천성 심장수술 후에 시행한 복막투석이 내피의존성 혈관 활성 물질인 Endothelin-1을 제거할 수 있는가?

장윤희** · 성시찬** · 반지은* · 이형두* · 이선희*** · 임병용***

Can Peritoneal Dialysis Remove Endothelin-1 after Cardiopulmonary Bypass for Repair of Congenital Heart Disease?

Yun Hee Chang, M.D.**, Si Chan Sung, M.D.**, Ji Eun Ban, M.D.*, Hyoung Doo Lee, M.D.*, Sun Hee Lee***, Byuong Yong Rhym, M.D.***

Background: Lung injury that follows bypass has been well described. It is manifested as reduced oxygenation and lung compliance and, most importantly, increased pulmonary vascular resistance reactivity; this is a known cause of morbidity and mortality after repair of congenital heart disease. Injury to the pulmonary vascular endothelium, and its associated alterations of endothelin-1, is considered to be a major factor of bypass-induced lung injury. Removing endothelin-1 after bypass may attenuate this response. This study measured the concentration of serum and peritoneal effluent endothelin-1 after performing bypass to determine if endothelin-1 can be removed via peritoneal dialysis. **Material and Method:** From March 2005 to March 2006, 18 patients were enrolled in this study. Peritoneal catheters were placed at the end of surgery. Serum samples were obtained before and after bypass, and peritoneal effluents were obtained after bypass. Endothelin-1 was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Result:** In the patients with a severe increase of the pulmonary artery pressure or flow, the mean preoperative plasma endothelin-1 concentration was significantly higher than that in the patients who were without an increase of their pulmonary artery pressure or flow (4.2 vs 1.8 pg/mL, respectively, $p < 0.001$). The mean concentration of plasma endothelin-1 increased from a preoperative value of 3.61 ± 2.17 to 5.33 ± 3.72 pg/ml immediately after bypass. After peritoneal dialysis, the mean plasma endothelin-1 concentration started to decrease. Its concentration at 18 hours after bypass was significantly lower than the value obtained immediately after bypass ($p = 0.036$). **Conclusion:** Our data showed that the plasma endothelin-1 concentration became persistently decreased after starting peritoneal dialysis, and this suggests that peritoneal dialysis can remove the circulating plasma endothelin-1.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2007;40:247-255)

Key words: 1. Congenital heart disease
2. Peritoneal dialysis
3. Endothelin-1

서 론

술 후 폐혈관 저항 혹은 반응성의 증가는 선천성 심장질

환으로 수술교정을 받은 신생아나 영아의 술 후 합병증이 나 사망을 증가시키는 중요한 요인이다. 다양한 혈관수축 및 확장의 매개체들이 폐동맥혈관의 저항을 조절하는데,

*부산대학교 의과대학 소아과학교실

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pusan National University

**부산대학교 의과대학 흉부외과학교실

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

***부산대학교 의과대학 약리학교실

Department of Pharmacology, College of Medicine, Pusan National University

†이 논문은 2005년도 부산대학교 의학연구소 연구비(2005-55)에 의하여 연구되었음.

논문접수일: 2006년 10월 28일, 심사통과일: 2007년 1월 12일

책임저자: 성시찬 (602-739) 부산광역시 서구 아미동 1가 10번지, 부산대학교 의과대학 흉부외과학교실

(Tel) 051-240-7268, (Fax) 051-243-9389, E-mail: scsung21@hanmail.net

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

수술 후 심각한 폐동맥 고혈압이 발생하였을 때 이산화탄소(carbon dioxide, CO₂) 혹은 pH의 조절 등과 같은 고식적인 방법이나 산화질소가스(nitric oxide gas, NO)를 비롯한 폐혈관확장제의 최대 흡입으로도 폐혈관의 저항이 감소되지 않는 경우가 있다. 이는 폐혈관을 확장시키고자 하는 외부적 노력이 임상적 효과를 나타내지 못할 정도로 내인성의 폐혈관의 수축에 관여하는 매개체들이 우월하게 작용함을 추측할 수 있다. Endothelin-1 (ET-1)은 혈관의 내피세포에서 생산되는 21-amino acid polypeptide이다. 1988년에 강력한 혈관수축제로써 처음 발견이 되었고, 이후 혈관 평활근의 증식, 섬유화, 심장과 혈관의 비대, 여러 염증반응과 같은 여러 가지 생물학적 활동에 관여됨이 알려져 왔다[1]. 특히 폐혈류의 변화와 관련 있는 선천성 심장병을 가진 환아에서 ET-1의 신호표시의 변화가 있음이 보고가 되었고, 또한 체외 심폐순환을 사용한 선천성 심장병의 수술 후에 생긴 폐혈관 저항의 증가에 ET-1 케이스 케이스가 중요한 역할을 한다고 알려져 왔다. 이에 대한 치료로써 ET-1 수용체의 차단이 폐혈관 저항을 감소시킬 수 있음이 산발적으로 보고되고 있으나, 경제적인 면이나 효과면에서 임상적 유용성이 아직 명확하게 입증되지 않은 상태이다. 이러한 시점에서, 체외 순환 후 손쉽게 적용할 수 있는 변형 초여과법이 이들 매개체들을 여과할 수 있음이 증명된 것은 고무적이다[2]. 하지만 변형 초여과법은 수술 직후, 특히 신생아에서 혈액학적 불안정을 초래할 수 있고 추가적인 수혈로 인한 합병증에 대한 고려를 하지 않을 수 없다. 저자는 선천성 심장수술을 시행 받은 신생아나 술 후 폐혈관 저항의 증가로 인한 문제가 심각할 것으로 예상되는 환아에서 술 후 증가된 수분과 폐혈관 저항의 증가에 관여하는 매개체를 제거하기 위하여 예외 없이 복막 투석을 시행하고 있다. 복막 투석은 이미 수술 후 증가된 간질의 수분과 신체에 여러 종류의 싸이토카인(cytokine)을 제거함으로써 술 후 경과를 향상시키는데 기여함이 입증되었지만[3], 폐혈관 저항의 증가에 직접적으로 작용하는 ET-1에 대한 복막 투석의 효과는 지금까지 알려진 바가 없다. 이에 저자는 선천성 심장수술의 심폐기를 이용한 수술교정술 후에 복막 투석으로 혈장 ET-1이 제거될 수 있는지 여부에 대한 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

저자들은 2005년 3월부터 2006년 3월까지 개심술을 시행 받은 환아 중 검체의 양이 많음(혈액 채취량 2 cc)을

Table 1. Anatomical diagnosis

Pulmonary blood flow or pressure	Diagnosis	No. of patients
Decreased	Pulmonary atresia with VSD	1
	SV, pulmonary atresia with VSD	1
	SV, cc-TGA with pulmonary atresia	1
	Tetralogy of Fallot with APVS	1
Increased	Complete AVSD (Rastelli A)	1
	Complete TGA with IVS	2
	Coarctation of aorta with VSD	2
	DORV with coarctation of aorta	1
	DORV with unbalanced AVSD, potential subaortic stenosis	1
	SV, Hypoplastic left heart syndrome	2
	Interrupted aortic arch with VSD	1
	SV, severe AVVR, PA thrombosis (s/p BCPS, other hospital)	1
	TAPVC (infracardiac type)	1
	VSD	2

VSD=Ventricular septal defect; SV=Single ventricle; cc-TGA=Complete corrected transposition of great arteries; APVS=Absent pulmonary valve syndrome; AVSD=Atrioventricular septal defect; IVS=Intact ventricular septum; DORV=Double outlet right ventricle; AVVR=Atrioventricular valve regurgitation; PA=Pulmonary artery; BCPS=Bi-directional Cavopulmonary shunt; TAPVC=Total anomalous pulmonary venous connection.

고려하여 2.5 kg 이하의 체중을 가진 환아는 연구대상에서 제외하였다. 복잡 심장기형을 가진 신생아에서는 예외 없이 복막투석을 시행하였고, 임상적으로 술 후 폐혈관 압력의 증가로 인한 문제가 심각할 것임이 예상되는 환아를 선택적으로 포함하였다. 18명의 환아가 연구에 포함되었고 술 전 진단은 형태학적으로 폐혈류 혹은 폐동맥압의 증가 유무에 따라 분류하여 Table 1에 기술하였다. 환아 나이의 중앙값은 15일(범위 3~471일)이었고, 평균체중은 3.8±1.62 kg이었다. 이 중 13명이 복잡 심장기형을 가진 신생아였고, 471일(1.2세)의 환아는 양방향성 상대정맥-폐동맥 단락술을 받은 후 심한 방실판막 역류와 혈전으로 인한 상대정맥-폐동맥 폐쇄가 있어 본원에서 응급으로 수술을 한 환자였다. 수술은 완전 방실 중격 결손증의 완전교정술; 1, 심실 중격 결손증이 동반된 대동맥 축착증의 완전교정술; 2, 양대혈관 우심실기기와 대동맥 축착증의 완전 교정술; 1, 심실중격 결손증이 동반된 대동맥 차단증의 완전교정술; 1, Damus-Kaye-Stensel 수술/우심실-폐동맥 도

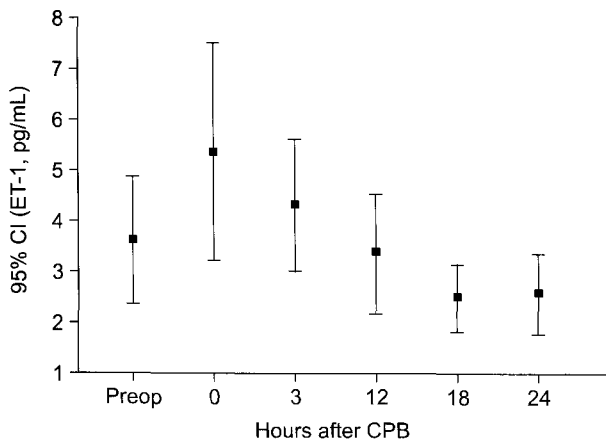


Fig. 1. Changes of plasma ET-1 concentrations. CI=Confidence interval; ET-1=Endothelin-1; Preop=Preoperative; CPB=Cardiopulmonary bypass.

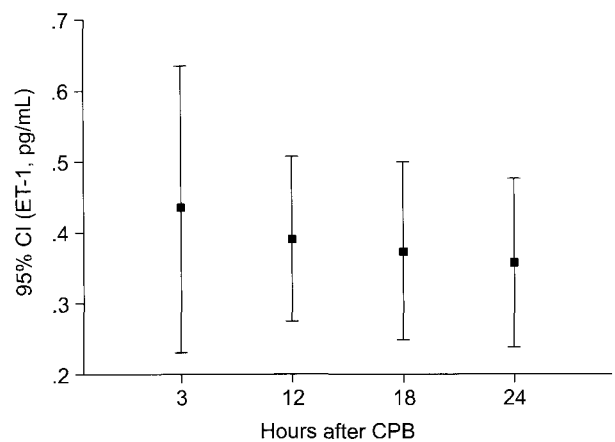


Fig. 2. Changes of peritoneal effluent ET-1 concentrations. CI=Confidence interval; ET-1=Endothelin-1; CPB=Cardiopulmonary bypass.

관 삽입술/방실 판막 성형술; 1, 변형 놀우드(Norwood) 수술; 2, 우측 블랙록-타우시그(Blalock-Taussig) 단락술/좌폐 동맥 성형술; 3 심실 중격 결손 봉합술; 2, 방실 판막 성형술/폐동맥 혈전 제거술; 1, 심장 하형의 완전 폐정맥 환류 이상의 교정술; 1, 대혈관 전환 수술; 2, 활룻 씨 사증에 동반된 폐동맥 판막 결여 증후군의 완전 교정술; 1이었다. 수술 중 인공 심폐기 작동 및 심근 허혈의 평균시간은 각각 147.8 ± 55.4 , 92.9 ± 31.3 이었다. 완전순환 정지는 시행하지 않았고, 대동맥 궁의 재건이 필요한 환자에서는 우측 무명동맥을 이용하여 국소 뇌혈류 관류법을 시행하였다. 마취 유도 후에 모든 환자에서 요골 동맥관과 중심 정맥관을 삽입 하였다. 저체온하 체외 심폐 순환시 직장 내 체온을 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 에서 비박동성 펌프(Cobe Roller Pump, Cobe, Inc., Arvada, CO)의 유속(flow rate)을 $150 \sim 200$ mL/kg로 유지하였고, 막형 산화기(Dideco-Lilliput 1 membrane oxygenator)를 사용하였다. 펌프 회선(circuit)은 헤파린 처리가 된 농축 적혈구 혹은 채혈 후 24시간 이내의 신선 전혈을 사용하여 헤마토크릿이 30%되도록 알부민과 함께 priming 하였다. 이 밖에 priming 용액에 탄산수소나트륨(sodium bicarbonate) 1 mEq/kg, 솔루메드롤(SoluMedrol, methylprednisolon sodium succinate) 30 mg/kg, 항생제, 아프로티닌(aprotinin), 20% 마니톨(mannitol), 아스코브산(ascorbic acid), 염화칼슘(calcium chloride) 등을 혼합하였다. 체외 순환 중 동맥 관류압은 $40 \sim 50$ mmHg, 그리고 헤마토크릿은 30%를 유지하도록 하였다. 심 정지액은 혈액과 정질액(crystalloid)이 1 : 1의 비율이 되도록 혼합하여 30 mL/kg의 양을 30분마다 주입하였다.

혈장 검체는 수술 전, 체외순환 이탈 후 0, 3, 12, 18, 24 시간에 술 전 삽입한 요골 동맥관(Radial artery cannular)에서 각 2 mL의 혈액을 뽑아 항 응고제인 EDTA가 들어있는 채혈용 시험관에 혈액을 모은 후 1,000 g에서 15분간 원심분리시킨 후 상층액(혈장)을 분리 채취하였다. 검사 전까지 -70°C 이하에서 냉동보관하였다. 복막투석을 위해 Tenckhoff 카테타(catheter)는 체외순환에서 이탈한 후 복강 내에 삽입하였다. 복막 유출액에서의 검체는 체외순환 이탈 후 3, 12, 18, 24시간에 1.5% 혹은 3.9%의 투석액 10 mL/kg를 20분 혹은 10분 정체 후 배액시키는 초기에 20 mL를 뽑아 혈장 검체와 같은 방법으로 원심분리 후 냉동보관하였다. ET-1의 농도측정은 biotinylated monoclonal antibody enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)를 이용하여 시행하였다. 검체의 채취를 시행한 22명의 환자 중 18명에서 농도측정이 이루어졌다.

각각의 자료는 평균±표준편차로 표시하였다. 시간 별 농도의 변화를 비교하기 위해 반복측정 분산분석(Repeated Measures Analysis of Variance)을 시행하였고, 폐혈류 혹은 폐동맥압의 증감에 따른 ET-1의 농도비교를 위해서 Mann-Whitney U-검정을 하였다. p값이 <0.05 인 경우 통계적으로 의미가 있다고 간주하였으며, 모든 통계는 SPSS 11.5 version로 하였다(SPSS Inc, Chicago, IL).

결 과

혈장에서 측정된 ET-1의 평균값은 술 전 3.6 ± 2.2 pg/mL, 체외순환 이탈 직후 5.3 ± 3.7 pg/mL, 3시간에 4.3 ± 2.2

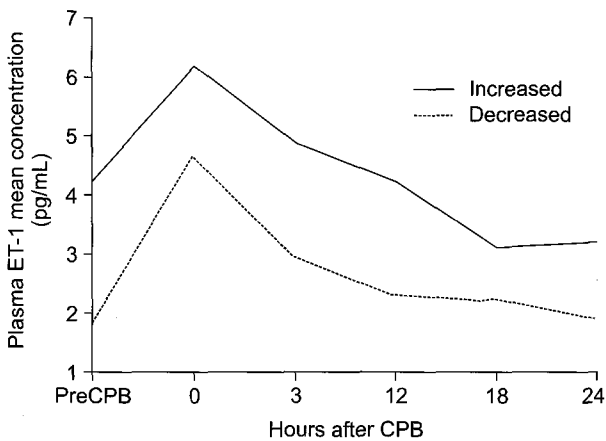


Fig. 3. Comparison of plasma ET-1 mean concentration according to pulmonary blood pressure or flow. ET-1=Endothelin-1; CPB=Cardiopulmonary bypass.

pg/mL, 12시간에 3.4 ± 2.0 pg/mL, 18시간에 2.5 ± 1.1 pg/mL, 24시간에 2.6 ± 1.4 pg/mL으로 체외순환 이탈 직후에 가장 높게 측정되었으며, 이 후 감소하여 체외순환 이탈 18, 24 시간에는 이탈 직후와 비교하여 유의하게 감소한 값이 측정되었다($p=0.036$ and 0.023)(Fig. 1). 복막 유출액에서는 체외순환 이탈 3시간에 0.43 ± 0.41 pg/mL로 가장 높게 측정되었으며, 이후 12, 18, 24시간에는 0.39 ± 0.24 pg/mL, 0.37 ± 0.25 pg/mL, 0.36 ± 0.24 pg/mL으로 각각 측정되었으며 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Fig. 2).

폐혈류 혹은 폐동맥압의 증감의 형태학적 진단에 따라 비교하였을 때, 혈장 ET-1의 평균 농도는 전체적으로 수술 전에 폐혈류 혹은 폐동맥압이 증가되어 있던 환자에서 높게 측정되었는데, 수술 전 농도에서만 통계적으로 유의한 차이를 나타내었고, 체외순환 후의 농도는 유의한 차이를 나타내지 않았다(4.2 vs 1.8 pg/mL, $p=0.001$)(Fig. 3).

고 찰

1) ET-1의 생산 및 작용

Endothelin-1은 1988년에 폐혈관과 체혈관의 내피세포(endothelial cell)에서 생산된 21-아미노산 폴리펩타이드(21-amino acid polypeptide)로써 처음 발견되었으며, 지금까지 가장 강력한 내인성 혈관 수축물질로 기술되고 있다[1]. 이후 ET-1은 다양한 종류의 세포에서 생산되어 심혈관계, 호흡계, 신장, 내분비계, 위장관계 그리고 신경계 등에서 수많은 생물학적 효능을 갖는 것으로 연구되어왔다. ET-1이 가지고 있는 생물학적 효능은 혈관저항의 조절,

혈관 평활근의 증식, 섬유화, 심혈관의 비대, 염증반응 등을 포함한다. 더불어, ET-1 캐스케이드의 변화는 울혈성 심부전이나 기관지 수축 및 섬유화, 폐동맥 고혈압과 같은 다양한 병적상태의 병태생리에 관련됨이 알려져 있다[4]. 최근에는 선천성 심장질환을 가진 신생아, 영아, 유아에서 ET-1 신호표시의 변화가 폐혈류의 변화와 관련이 있음을 입증하는 자료들이 증가하고 있다[5].

(1) **ET-1 cascade:** 사람의 ET-1 유전자는 염색체 6번에 위치해 있고, 203-아미노산 펩타이드 전구체 203-amino acid peptide precursor (preproET-1)로 해독(translation)된 다음 proET-1을 만들기 위해 분열된다. ProET-1, big ET-1은 막부착성 금속 단백질 전환효소(membrane-bound metalloprotein converting enzyme)(endothelin converting enzyme, ECE-1)에 의해 기능할 수 있는 형태로 분열이 된다[4,5]. ET-1의 생물학적 활동은 적어도 두 개의 수용체(ET_A and ET_B)에 의해 매개가 되며, 수용체의 밀도는 연령, 종(species), 병적인 상태, 혈관의 상태에 따라 다르다. ET_A 수용체는 혈관 평활근 세포에 위치하여 포스포리파제(phospholipase) 활성을 통하여 혈관수축에 관여하는데, 포스포이노시톨(phosphoinositol)을 이노시톨 1, 4, 5-3인산염(inositol 1, 4, 5-triphosphate)과 디아실글리세롤(diacylglycerol)로 분해하여 칼슘 이온(Ca²⁺)의 배출을 유발시킨다. 또한 ET_A 수용체는 평활근 세포의 증식, 섬유화, 염증생성에 관여한다. ET_B 수용체는 혈관 내피세포에 위치하여 산화질소(nitric oxide)의 배출과 포타슘(potassium) 통로의 활성화를 통해 혈관확장에 관여한다. 또한 ET_B 수용체는 순환하는 ET-1의 폐에서의 제거에 관여한다[6]. 한 동물 실험에서는 젊고 건강한 폐순환에서의 외인성 ET-1의 주된 혈액학적 효과는 ET_B 수용체와 관련된 혈관확장이고 나이가 들면서 ET_A 수용체를 매개로 하는 혈관수축으로 변화를 함을 보고하였다[7]. ET-1의 생산은 폐 안의 다양한 종류의 세포(혈관 및 기관지의 평활근, 기도의 상피세포)에서 일어남이 보고되었다[5]. 뿐만 아니라, ET-1은 심근 세포에서도 생산이 되어 심근의 성장과 기능에 중요한 영향을 끼칠 수 있음이 보고되었다[8]. 하지만 선천성 심장 질환과 관련된 심근의 변화에 있어서의 ET-1의 역할에 관련된 자료는 극히 제한적이다.

2) ET-1과 선천성 심장질환과 관련된 고혈압

폐동맥 고혈압 및 이것과 관련된 혈관 반응성의 증가는 폐동맥혈류 혹은 폐정맥압이 증가된 선천성 심장질환과 혼하게 동반된다. 선천성 심장질환의 조기교정은 비가역

적인 폐혈관 질환의 빈도를 감소시킨다. 하지만 가역적인 혈관변성이 있는 소아이더라도 폐혈관 저항의 만성적 혹은 급성 상승으로 인해 수술 후에 심각한 합병증이나 사망을 초래할 수 있다[9]. 게다가 단심실증의 형태를 가진 영아에서 폐혈관의 저항이 경한 정도의 상승이더라도 다음 단계의 수술(cavopulmonary shunt and Fontan procedure)의 기회를 잃을 수 있다. 그러므로, 폐혈관의 상태는 종종 임상결과와 수술치료의 가능성 여부를 결정하는 중요한 요인이 될 수 있다. 많은 자료들이 선천성 심장질환과 관련되어, 폐혈관 내 물리적 힘의 변화에 의해 생기는 내피세포의 기능부전이 폐동맥 고혈압의 발생 및 유지 그리고 혈관의 반응성의 증가에 관계됨을 보고하고 있다. 여러 연구에서 선천성 심장질환을 가진 소아에서 폐혈류 혹은 폐동맥압의 증가가 혈장 ET-1 농도의 증가와 관련되어 있음을 증명하였고[10,11], 또 다른 연구에서는 폐를 통한 ET-1의 net 증가를 증명하여 폐동맥 고혈압이 있는 환자들에서 폐에서의 ET-1의 생산을 제시하였다[11]. 최근에는 정상 폐혈관 저항을 가진 소아에서 혈장의 ET-1 농도와 평균 폐동맥압이 관련이 있지만 폐혈류의 증가 정도와는 관련이 없다는 보고가 있었다[12]. 또한 생체 외(in vitro)에서 시행한 연구자료는 ET-1을 상향조절(up-regulation)하는 최초의 물리적인 힘은 혈류가 아닌 압력임을 제시하였다[13]. 사실 낮은 혈압, 높은 혈류의 심방 중격결손증에 비하여 높은 혈압, 높은 혈류의 심실 중격결손증에서 폐동맥 고혈압의 빈도가 높은 것을 보았을 때, 여기서 ET-1의 역할을 추측하는 것을 흥미로운 일이다.

선천성 심장질환에 의한 ET-1의 초기 그리고 순차적인 변화의 특징을 좀 더 잘 이해하기 위해, 태아에 대동맥-폐동맥 단락술을 시행한 lamb 모델이 연구되었다. 출생 직후 이 단락술-lamb은 체혈류에 대한 폐혈류의 비가 2 : 1, 평균 폐동맥압이 평균 대동맥압의 평균 50~70%, 그리고 폐동맥 압력과 폐혈류가 증가된 유아에서와 같은 폐혈관의 재형성이 관찰되었다[14]. 1주 후에는 폐주변부 조직에서의 ET-1의 농도가 정상 lamb에 비해 4배 이상 증가되어 있음이 관찰되었다[15]. 4~8주에는 혈장과 폐조직에서 ET-1 농도의 지속적인 증가가 관찰되었다[16]. 이 ET-1의 증가는 preproET-1 혹은 mRNA의 증가와는 관련이 없었고, 오히려 ECE-1 protein과 mRNA의 증가와 유의한 관계가 있었다. 이 자료는 폐혈류의 증가와 관련된 ET-1 농도의 증가는 증가된 혈류의 물리학적 힘에 노출된 후 ECE-1의 상향조절(up-regulation)에 대한 이차적인 변화임을 제시하였다.

선천성 심장 기형과 관련된 폐동맥 고혈압의 발생을 이해하는 데, 외인성 ET-1의 투여에 따른 endothelin 수용체 발현의 변화의 관찰이 도움이 된다. 1주된 정상 lamb에서 외인성 ET-1은 폐혈관 확장을 유발하였고, 이것은 4-Ala-ET-1 (ET_B 수용체 작동제)의 주입으로 반복되었다. 이것은 ET_B 수용체와 관련된 혈관 확장임을 시사하는 소견이다. 하지만 1주된 단락술-lamb에서는 외인성 ET-1이나 4-Ala-ET-1의 혈관확장효과는 관찰되지 않았다. 이것은 단락술-lamb에서의 ET_B 수용체 단백질이 감소된 것과 관계가 있었고, ET_A 수용체 단백질의 변화는 관찰되지 않았다. 하지만 4주된 단락술-lamb에서는 ET_A 수용체 단백질과 mRNA 농도가 증가하였다. 이것은 ET-1이 유발한 폐혈관 수축과 관련이 있었다. 4-Ala-ET-1은 4주된 단락술-lamb에서는 역시 효과가 없었고, ET_B 수용체 단백질과 mRNA의 지속적인 감소가 관찰되었다[16]. 흥미롭게도, ET-1과 4-Ala-ET-1 둘 다 8주된 단락술-lamb에게 강력한 폐혈관 수축을 유발하였다. 이것은 지속적인 ET_A 수용체의 증가와 ET_B 수용체의 새로운 증가와 관련이 있었다. 8주째에 시행한 면역조직화학적 검사는 ET_B 수용체의 상향조절(up-regulation)과 동시에 4주째까지 혈관내피에 존재하던 ET_B 수용체가 재형성된 폐혈관의 평활근 세포에 주로 존재하는 것이 관찰되었다. 이것은 폐혈관의 수축과 관계하는 ET_B 수용체의 출현을 암시하는 소견이었다[17]. 이러한 새로운 발견은 선천성 심장질환으로 인한 폐동맥 고혈압의 병태생리에 ET_A와 ET_B 수용체 둘 다 중요한 역할을 함을 시사하는 것이다. 평활근 세포 내의 ET_A 수용체는 유도 수용체로써 병적인 상태에서 상향조절(up-regulation)되는 것으로 알려져 있다. 이와는 반대로 내피세포의 ET_B 수용체는 병적인 상태에서 하향조절(down regulation)된다. 때문에 병적인 상태에서 ET_B 수용체의 강력한 혈관 확장효과는 소실되고 증식, 염증, 혈관수축의 효과를 나타내게 된다.

3) ET-1과 선천성 심장 기형의 수술

일반적으로 선천성 심장질환의 수술에는 체외순환이 이용된다. 체외순환과 관련된 허혈-재관류 손상은 전신적인 혈관내피세포 손상을 초래할 수 있는데, 이로 인한 심근, 폐, 뇌, 간, 신장, 내장, 그리고 체혈관 및 폐혈관 평활근 세포 조직에서의 내피세포의 조직학적, 기능적이상은 잘 증명되어져 왔다[18]. 허혈-재관류 손상의 병태생리에 ET-1이 중요한 역할을 한다는 연구는 흥미로운데, 저체온 하 체외 순환을 포함하여 다양한 허혈-재관류 연구모델에서 ET-1 농도가 증가되어 있음을 증명하였다[19-22]. 허혈-

재관류에서 산화질소(nitric oxide, NO)의 생산은 감소하는 반면, ET-1이 우월하게 된다는 것과 이러한 불균형이 허혈-재관류 손상에 기여함이 알려져 왔다. 또한 체외순환은 ET-1의 생산뿐만 아니라, 폐에서의 ET 수용체 발현을 증가시킨다.

체외순환 동안 심장에 대한 허혈-재관류 손상은 잘 증명되어져 있고, 이것은 체외순환 후 저심박출증의 중요한 원인으로 추측이 되고 있다. 체외순환 후의 성인이나 소아에서의 심근의 수축, 이완기능의 저하는 아주 명확히 알려져 있다. 그 병태생리는 심근과 혈관내피 세포의 손상을 포함하여 다양한 원인을 가진다. 심근의 조직학적 소견은 간질 및 세포의 부종, 세포괴사, 세포사(Apoptosis)의 소견을 보인다. 또한 관상동맥 내피세포의 부종과 괴사가 나타나고, 기능적 연구에서는 내피의존성 혈관 확장의 소실과 ET-1의 분비가 관찰되었다. 이러한 변화는 심근의 기능과 관상동맥의 미세순환의 혈류 예비력의 저하를 초래한다[22]. ET-1은 심실의 각각의 심근 세포를 강력하게 수축시킴이 보고되었는데[23], 그럼에도 불구하고 ET-1의 주입은 강력한 관상동맥의 수축을 유발하여 심근 허혈을 초래함으로써 심장의 기능을 떨어뜨린다. 동맥경화, 심근허혈, 울혈성 심부전을 포함한 여러 심혈관 질환에서 혈장과 심근의 ET-1 농도가 증가되어 있음이 증명되어져 왔다[22]. Endothelin 수용체 길항제와 관련된 연구의 대부분에서 허혈-재관류 심근 손상의 감소를 보고하였다. 대동맥-폐동맥 단락술을 시행하여 폐혈류를 증가시킨 lamb에서 ET_A 선택적인 혹은 이중-endothelin 수용체 길항제는 저체온하 체외순환 후의 심박출량의 감소를 완화시켰다[24]. 그리고 저체온하 체외순환의 piglet 모델에서는 bosatan (경구 endothelin 수용체 길항제)의 전처치로 우심실 및 좌심실의 기능을 향상시켰고, 백혈구매개의 심근손상을 감소시켰으며, 심근세포사를 감소시켰다[19]. 종합적으로 이들 자료는 내인성 ET-1은 체외순환으로 인한 심근기능의 감소에 병태생리학적으로 중요하며, endothelin 수용체 길항제는 체외순환 후 손상을 감소시켜 심근기능을 향상시키는 데 기여할 수 있다는 것을 제시하고 있다.

체외순환으로 인한 폐손상은 산소화와 폐유순도의 감소, 더욱 중요하게는 폐혈관 저항과 폐혈관 반응성의 증가를 초래하여 선천성 심장 질환의 수술 후 합병증과 사망의 중요한 원인이 된다[18]. 폐손상은 산소운반의 감소와 우심실의 기능 부전 그리고 폐혈관 저항의 급작스러운 상승을 초래하여 저심박출증의 발생에 기여하게 된다. 체외순환에 의한 폐손상 역시 보체활성, 호중구 축적, 산소

라디칼 등을 포함하여 원인이 아주 다양하다. 하지만, 폐혈관 내피에 대한 손상과, 이와 관련된 ET-1의 변화가 주된 원인이라고 생각된다. 실제적으로, 술 전에 있던 폐혈관 내피의 기능부전이 체외 순환으로 인한 폐손상과 저심박출증의 발병에 가장 큰 요인이 된다. 체외순환 중에 정상적인 폐혈류의 차단[20,21], 보체의 활성화, 호중구의 활성화, 수술로 인한 스트레스, 저체온, 폐포의 저산소증 등을 포함한 여러 요인들이 폐혈관 내피세포의 기능부전과 ET-1의 생산을 더욱 조장하고[21], 혈장 ET-1의 농도가 체외 심폐 순환 도중과 후에 지속적으로 증가함을 보여 주었다[20,26]. 선천성 심장 기형을 가진 소아의 연구에서는 체외 심폐 순환 3시간 후의 ET-1 농도와 체외 순환 후 폐동맥 고혈압과의 관련성을 증명하고 ET-1의 역할이 중요함을 제시하였다[21]. 그리고, 여러 동물 연구들이 endothelin 수용체 길항제의 투여가 체외 순환 후 폐동맥 고혈압 및 반응성의 변화를 감소시킴을 보고하였다. 폐혈류의 증가로 인한 폐동맥고혈압이 있는 lamb에서, 체외순환으로 인한 폐혈관 저항의 증가가 endothelin 수용체 길항제로 완전히 차단되었다. 또한 체외순환 후에 증가한 폐혈관의 반응성이 endothelin 수용체 길항제로 전처치한 lamb에서 완전히 차단되었다[24-26]. 이와 유사하게 정상 piglet에서 bosatan의 투여가 체외순환 후의 폐혈관 저항의 증가를 감소시켰을 뿐만 아니라 폐기능을 향상시키고, 백혈구매개의 폐손상을 감소시켰다[19,20]. 마지막으로, 선천성 심장 질환이 있는 소아에서, ETA-선택적 길항제인 BQ 123의 20분 동안의 투여가 체외 심폐순환을 사용한 수술 후의 폐혈관 저항을 감소시켰다[27]. 일괄해서 생각하면, 대부분의 자료가 체외순환 후의 폐기능 부전의 병태생리에서 ET-1의 역할을 제시하고 있다. 그리고 이들 자료들은 endothelin 수용체 길항제의 전처치가 체외순환이 초래하는 폐기능 부전을 막을 수 있음을 제시하고 있다. 이것은 폐혈관 저항의 감소, 우심실 기능의 향상, 체외 순환 후 폐동맥 고혈압위기의 감소, 그리고 폐유순도와 산소화의 향상을 초래하고, 결국은 산소운반의 향상과 이어서 체외 심폐순환 후 저심박출증의 빈도의 감소를 초래하는 것으로 귀결된다.

4) ET-1과 복막 투석

본 연구는 선천성 심장기형의 수술에서 체외순환 후에 복막 유출액과 혈장에서 ET-1의 농도를 비교 분석한 최초의 연구이다. 복막 투석을 통해 염증을 유발하는 사이토카인(cytokine)의 제거는 이미 산발적으로 보고된 바가 있

으나, 수술 후 ET-1제거에 대한 연구는 단지 고식적 혹은 변형 초여과법(conventional or modified ultrafiltration)에 관련되어 있을 뿐이다. 변형 초여과법이 체내 수분의 균형을 유지하는 데 있어서나 염증성 싸이토카인(cytokine)이나 ET-1의 제거에 있어서 고식적 초여과법에 비하여 효과가 큼이 증명되었지만, 저자들은 변형 초여과법이 초래하는 혈액학적 불안정이나 추가적인 수혈이 빈번하게 요구되는 것을 경험하고 변형 초여과법은 사용하고 있지 않다. 대신 복막투석을 적극적으로 시행하고 있는데, 여러 다른 연구에서와 마찬가지로 수술 후 이환율과 사망률이 현저히 감소하였을 뿐만 아니라, 폐혈관의 저항의 증가로 인한 우심실의 기능 부전이나 저심박출증의 빈도 역시 현저히 감소하였음을 경험하였다. 위에서 언급한 것처럼, 소아 심장 수술에서 수술 후 사망 및 이환을 초래하는 중요한 원인 중의 하나가 폐혈관 저항 및 반응성의 증가이고 이것에 기여하는 주된 원인으로써 술 전에 이미 존재하였던 내피세포의 손상과 체외순환 중에 생긴 폐손상으로 인한 ET-1의 생산과 ET-1 수용체 발현의 증가가 중요함이 밝혀졌다. 이러한 근거에 바탕을 두고 복막 유출액에서의 ET-1의 농도와 혈장에서의 농도측정에 관한 연구를 하였다. 본 연구의 결과를 해석하기 위해 체외순환을 이용한 선천성 심장수술 후의 ET-1의 시간에 따른 혈장 농도의 변화를 기술한 Hiramatsu 등[28]의 연구를 제시하면, 이들은 환자군을(1군) 폐혈류의 및 폐동맥압의 심한 증가가 있는 환자군, (2군) 폐혈류의 심한 증가와 경도의 폐동맥압의 증가가 있는 환자군, (3군) 경도의 폐혈류의 증가와 정상 폐동맥압을 가진 환자군으로 구분하여 체외순환 전, 순환 중, 순환 후의 혈장 ET-1의 농도를 비교, 분석하였다. 1군에서는 체외순환 이탈 후 3시간에 최고치(>10 pg/mL)를 나타내어 6시간까지 지속 후 24시간에는 떨어졌으나 여전히 >5 pg/mL 이상이었고, 2군과 3군에서는 6시간에 최고치 (>6 pg/mL)를 나타낸 후 역시 24간에는 1군과 비슷한 농도로 떨어졌다. 농도의 차이는 있지만, 모든 환자군에서 체외순환 이탈 후 3~6시간까지 혈장 ET-1의 농도가 지속적으로 상승하고 있음을 보여 주었다. 본 연구에서는 체외순환 이탈 직후에 가장 높은 농도를 나타내고 복막투석을 시작한 3시간째부터 감소하여 24시간째에는 2.56 pg/mL로써, 체외순환 이탈 직후의 농도에 비하여 현저하게 감소하였을 뿐만 아니라 수술 전 농도에 비해서도 감소하였다. Hiramatsu 등의 연구에서 제시된 혈장 ET-1의 농도변화와 달리 본 연구에서의 혈장 ET-1의 농도가 복막 투석 후부터 지속적으로 하강하는 것은 복막 투석의 영향

으로 인한 것임을 추측할 수 있다. 이것은 Pearl 등[2]의 변형 초여과법에서의 ET-1의 농도에 관련된 연구에서 변형 초여과법을 하고 난 후에서부터 ET-1의 혈장 농도가 지속적으로 감소하는 것과 비슷한 결과이다. 그들에서의 연구보다 복막투석 후의 ET-1의 혈장 농도가 다소 높게 측정된 것은 그들의 연구대상의 평균 체중이 5.3 kg인 반면 본 연구의 대상 환자의 평균 체중은 3.8 kg으로써 priming 용액의 양이 상대적으로 많음과, 또한 본 연구에서는 복잡 심기형의 수술이 많이 포함되어 체외순환기의 가동시간과 심근 허혈 시간이 긴 것을 고려하는 것이 중요하며, 복막투석의 ET-1의 제거에 대한 효과를 변형 초여과법과 비교하기는 어렵다.

본 연구에서의 복막 유출액의 농도는 투석액(dialysate)에 의해 희석된 것을 감안하지 않고 농도측정을 하였기 때문에 절대적인 수치로서의 의미는 없다. 하지만 체외순환 이탈 후 최초 복막투석에서의 농도가 가장 높고 이후 지속적으로 감소하는 것은 어느 정도 혈장 ET-1의 농도를 반영한다고 볼 수 있다. 연구의 대상이 대부분 복잡 심기형을 가진 신생아이기 때문에 수술 후 복막 투석을 하지 않는 대조군을 설정하는 것이 어려워 직접적인 비교에 의해 복막투석의 효과를 증명하는 것이 본 연구에서는 이루어지지 않은 제한점이 있지만, 향후에 동물 실험 등을 통해 복막 투석을 하지 않은 개체와의 혈장 ET-1의 농도의 비교는 흥미로운 과제일 것이라고 생각한다.

결론

심한 폐동맥 고혈압이나 폐혈류가 증가해 있는 환아에서 술 전 혈장 ET-1의 농도는 폐혈류 혹은 압력의 증가가 없는 환아에 비하여 유의하게 높았으나 체외순환 이탈 직후의 농도에서 유의한 차이 없었던 것은 수술 전 혈액학적 상태보다 체외순환의 운영이 혈관 내피세포의 변화와 그에 따른 ET-1의 cascade의 변화에 우월하게 작용함을 나타낸다. 또한 혈장ET-1 농도가 체외순환 직후에 가장 높게 측정되었고, 복막투석 후 감소하기 시작하는 소견은 복막투석으로 혈장 ET-1이 제거될 수 있는 가능성을 강하게 시사한다.

참고 문헌

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial

- cells. *Nature* 1988;332:411-5.
2. Pearl JM, Manning PB, McNamara JL, Saucier MM, Thomas DW. *Effect of modified ultrafiltration on plasma thromboxane B₂, leukotriene B₄, and endothelin-1 in infants undergoing cardiopulmonary bypass.* *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1369-75.
 3. Bokesch PM, Kapural MB, Mossad EB, et al. *Do peritoneal catheters remove pro-inflammatory cytokines after cardiopulmonary bypass in neonates?* *Ann Thorac Surg* 2000;70: 639-43.
 4. La M, Reid JJ. *Endothelin-1 and the regulation of vascular tone.* *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:315-23.
 5. Fagan KA, McMurtry IF, Rodman DM. *Role of endothelin-1 in lung disease.* *Respir Res* 2001;2:90-101.
 6. Wong J, Vanderford PA, Winters J, Soifer SJ, Fineman JR. *Endothelin receptor agonists produce pulmonary vasodilation in intact newborn lambs with pulmonary hypertension.* *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:207-15.
 7. Wong J, Vanderford PA, Fineman JR, Soifer SJ. *Developmental effects of endothelin-1 on the pulmonary circulation in sheep.* *Pediatr Res* 1994;36:394-401.
 8. Ruwhof C, van der Laarse A. *Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways.* *Cardiovasc Res* 2000;47:23-37.
 9. Burrows FA, Klinck JR, Rabinovitch M, Bohn DJ. *Pulmonary hypertension in children: perioperative management.* *Can Anaesth Soc J* 1986;33:606-28.
 10. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, et al. *Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation.* *Circulation* 1991;84:2280-5.
 11. Ishikawa S, Miyauchi T, Ueno H, et al. *Influence of pulmonary blood pressure and flow on endothelin-1 production in humans.* *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(Suppl 3):S429-33.
 12. Wheller J, George BL, Mulder DG, Jarmakani JM. *Diagnosis and management of postoperative pulmonary hypertensive crisis.* *Circulation* 1979;60:1640-4.
 13. Dschietzig T, Richter C, Bartsch C, et al. *Flow-induced pressure differentially regulates endothelin-1, urotensin II, adrenomedullin, and relaxin in pulmonary vascular endothelium.* *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289:245-51.
 14. Reddy VM, Meyrick B, Wong J, et al. *In utero placement of aortopulmonary shunts. A model of postnatal pulmonary hypertension with increased pulmonary blood flow in lambs.* *Circulation* 1995;92:606-13.
 15. Ovardia B, Reinhartz O, Fitzgerald R, et al. *Alterations in ET-1, not nitric oxide, in 1-week-old lambs with increased pulmonary blood flow.* *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H480-90.
 16. Black SM, Bekker JM, Johengen MJ, Parry AJ, Soifer SJ, Fineman JR. *Altered regulation of the ET-1 cascade in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension.* *Pediatr Res* 2000;47:97-106.
 17. Black SM, Mata-Greenwood E, Dettman RW, et al. *Emergence of smooth muscle cell endothelin B-mediated vasoconstriction in lambs with experimental congenital heart disease and increased pulmonary blood flow.* *Circulation* 2003;108:1646-54.
 18. Shafique T, Johnson RG, Dai HB, Weintraub RM, Sellke FW. *Altered pulmonary microvascular reactivity after total cardiopulmonary bypass.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:479-86.
 19. Pearl JM, Wellmann SA, McNamara JL, et al. *Bosentan prevents hypoxia-reoxygenation-induced pulmonary hypertension and improves pulmonary function.* *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1714-21.
 20. Carreaux JP, Roux S, Siaghy M, et al. *Acute pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass in pig: the role of endogenous endothelin.* *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15: 346-52.
 21. Komai H, Adatia IT, Elliott MJ, de Leval MR, Haworth SG. *Increased plasma levels of endothelin-1 after cardiopulmonary bypass in patients with pulmonary hypertension and congenital heart disease.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:473-8.
 22. Pernow J, Wang QD. *Endothelin in myocardial ischaemia and reperfusion.* *Cardiovasc Res* 1997;33:518-26.
 23. Takanashi M, Endoh M. *Characterization of positive inotropic effect of endothelin on mammalian ventricular myocardium.* *Am J Physiol* 1991;261:H611-9.
 24. Petrossian E, Parry AJ, Reddy VM, et al. *Endothelin receptor blockade prevents the rise in pulmonary vascular resistance after cardiopulmonary bypass in lambs with increased pulmonary blood flow.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:314-23.
 25. Reddy VM, Hendricks-Munoz KD, Rajasinghe HA, Petrossian E, Hanley FL, Fineman JR. *Post-cardiopulmonary bypass pulmonary hypertension in lambs with increased pulmonary blood flow. A role for endothelin 1.* *Circulation* 1997;95: 1054-61.
 26. Miyauchi T, Yorikane R, Sakai S, et al. *Contribution of endogenous endothelin-1 to the progression of cardiopulmonary alterations in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension.* *Circ Res* 1993;73:887-97.
 27. Schulz-Neick I, Li J, Reader JA, Shekerdeman L, Redington AN, Penny DJ. *The endothelin antagonist BQ 123 reduces pulmonary vascular resistance after surgical intervention for congenital heart disease.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:435-41.
 28. Hiramatsu T, Imai Y, Takanashi Y, et al. *Time course of endothelin-1 and nitrate anion levels after cardiopulmonary bypass in congenital heart defects.* *Ann Thorac Surg* 1997; 63:648-52.

=국문 초록=

배경: 일반적으로 선천성 심장질환의 수술교정에는 체외 심폐 순환(체외순환)이 이용된다. 체외순환과 관련된 폐손상이 잘 알려져 있는데, 임상적으로 산소화의 저하, 폐유순도의 감소, 폐혈관의 저항과 반응성의 증가의 소견을 보이며 수술 후 합병증 및 사망의 중요한 원인이 된다. 이러한 폐손상의 원인은 보체의 활성화, 호중구의 축적, 산소라디칼손상을 포함하여 아주 다양하지만, 폐혈관 내피의 손상과 그에 의한 endothelin-1 발현의 변화가 주된 원인이라고 보고되고 있다. 저자들은 복막 투석이 혈장 endothelin-1의 제거에 기여할 수 있는지 여부에 대한 연구를 하였다. 대상 및 방법: 2005년 3월부터 2006년 3월 사이에 18명의 환자를 대상으로 하였다. 혈장 검체는 수술 전후로 채취하였고, 수술 후 복막 투석 카테터를 삽입하여 체외순환 이탈 후의 복막 유출액 검체를 채취하였다. Endothelin-1의 농도측정은 ELISA (enzyme Linked Immunosorbent assay)로 시행하였다. 결과: 술 전에 측정된 endothelin-1 값이 술 전 폐혈류 혹은 폐동맥압의 증가의 진단을 가진 환자에서 유의하게 높았다 (4.2 vs 1.8 pg/mL, $p < 0.001$). 수술 전 혈장 endothelin-1의 평균 농도는 3.61 ± 2.17 pg/mL이었고, 체외순환 이탈 직후는 5.33 ± 3.72 pg/mL로 가장 높게 측정되었다. 복막 투석 시작 후, 농도는 감소하기 시작하여 체외순환 이탈 직후에 비해 18시간째에는 유의하게 낮은 농도를 나타내었다($p=0.036$). 결론: 혈장 endothelin-1 농도가 체외순환 이탈 직후에 가장 높게 측정되었고, 복막 투석 후 감소하기 시작하는 소견은 복막 투석으로 혈장 endothelin-1이 제거될 수 있는 가능성을 강하게 시사한다.

중심 단어: 1. 선천성 심장 기형
2. 복막 투석
3. Endothelin-1