

체외순환후 혈청내 Immunoglobulin과 보체의 변화에 관한 연구***

— 막형 인공산화기와 기포형 인공산화기의 비교 —

이철주* · 정상조* · 진성훈* · 김세환* · 김진주**

— Abstract —

Changes of Plasma Immunoglobulins and Complements after Extracorporeal Circulation

C.J. Lee M.D.*, S.J. Chung M.D.*, S.H. Chin, M.D.*,
S.W. Kim, M.D.*, J.J. Kim, M.D.**

The exposure of blood to foreign materials can cause the denaturation of plasma protein components such as immunoglobulins and complements. And those phenomena increase the morbidity and mortality after intracardiac operations through the cardiopulmonary bypass.

From April, 1987 to September, 1987, we had observed the serial changes of plasma total protein IgG, IgA, IgM, complements(C₃, C₄) in bubble oxygenator group(n=5) and membrane oxygenator group(n=5). Statistically significant difference between two groups were present in total protein and C₃.

We conclude that using membrane oxygenator in long extracorporeal circulation can reduce the activation of alternative pathway of complement system, and which can reduce post-perfusion complications of the lung though we can't prove it in mass populations.

서 론

인공 산화기는 대부분의 개심술에 필수적으로 사용되어지는 장치이다. 최근에도 보편적으로 쓰여지는 기포형 산화기의 경우, 산소와 혈액의 직접적인 접촉으로 인해 혈청내의 여러 단백질에 변형을 초래하여 수술후의 제 합병증에 결정적인 영향을 미칠 수 있다^{10,13}. 1961년 William H.Lee¹²)는 이런 현상을 보고하였고 1971년 보다 구체적으로 혈청내의 여러 Hor-

mone이나 Enzyme의 변형, 혈액응고 인자의 변형, 면역글로부린의 변형 및 보체계의 활성화 등을 보고하였다¹³). 이에 따라 감소된 면역글로부린은 감염의 기회를 높게하고 보체계의 활성화는 백혈구의 폐모세관내 응결을 초래하거나 활성화된 보체자체가 Anaphylatoxin으로 작용하여 폐의 기능을 감소시키게 된다^{2, 3, 8, 21}).

기포형 산화기가 개발된 이후에 나온 막형 산화기는 혈액과 공기의 직접적인 접촉을 피하게 해서 앞서 말한 혈청단백의 변화를 감소시킬 수 있다는 보고들이 나와 이의 임상적 적용을 높이는 계기가 되고 있다^{1, 3, 7, 11, 20}).

저자는 많은 증례를 모으지는 못했으나 막형 산화기를 이용했던 환자들이 기포형 산화기를 이용했던 환자들의 혈청총단백, 혈청 글로부린, 면역글로부린(IgG, IgA, IgM) 및 보체(C₃, C₄)의 시간적 변화를 추적하

* 인하병원 흉부외과
* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, INHA General Hospital
** 인하병원 임상병리과
** Department of Clinical Pathology INHA General Hospital
*** 본 논문의 요지는 1987년 추계 학술대회에서 구연 되었음.
1988년 7월 15일 접수

여 그 변화의 비교를 시도하였다.

대상 및 방법

1987년 4월부터 1987년 9월까지 인하병원에서 개심술을 시행했던 10예를 대상으로 하여 5예는 Shiley사의 S-100 혹은 S-70형의 기포형 산화기를 체외 순환에 사용하였고 5예는 Cobe사의 VPCML 혹은 IFCML형 막형 산화기를 사용하였다.

환자의 질환 및 성별은 표 1에서 보는 바와 같이 특별한 차이가 없었으며, 선천성 심질환 7명은 전예에서 비청색증 선천성 심기형이었다.

환자들의 연령은 2세에서 51세 사이였으며 중앙값은 10세였다.

두 환자군에서 체외순환 시간은 기포형의 경우 52분에서 160분(중앙값 68분)이고 막형의 경우 61분에서

86분(중앙값 74분)으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

총단백질 글로부린의 양은 Gilford사의 SBA 300 자동분석기를 사용하여 측정하였고, 면역글로부린과 보체의 측정은 Behring사의 Nor-Partigen을 사용한 Radiol Immunodiffusion(RID) 방법을 사용하였다. 검체의 채취는 수술 전날에 기준치, 체외순환 종료 직후, 체외순환 종료 1, 2, 3, 24시간후 및 술후 제 7일째에 각각 행하였다.

얻어진 결과의 통계적 처리는 Wilcoxon Rank Sum Test검정을 하였으며, P-value가 0.05 이하인 경우에 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였다.

결 과

표 2에서 보는 바와 같이 기포형 산화기의 경우 총

Table 1. Patient Distribution

	Bubble		Membrane		Total
	Male	Female	Male	Female	
Cong. Heart	1	2	1	3	7
Acqu. Heart	0	2	1	0	3
Total	1	4	2	3	10

Age, Median(Range): 10(2-51) yrs.

Table 2. Changes in Bubble Oxygenator

	total protein gm/dl	globulin gm/dl	Ig G gm/l	Ig A gm/l	Ig M gm/l	C ₃ gm/l	C ₄ gm/l
pre-op value	7.2 (6.9-7.9)	2.3 (2.0-2.9)	17.6 (11.3-19.0)	2.10 (0.56-3.43)	2.43 (1.84-2.90)	1.11 (0.67-1.20)	0.29 (0.17-0.38)
pump off	4.8* (3.5-5.6)	1.8* (1.2-2.3)	11.3* (7.0-14.3)	2.00 (0.83-3.80)	1.52 (0.71-3.19)	0.53* (0.43-0.63)	0.17* (0.16-0.29)
1 hr.	5.1* (4.1-5.7)	2.0* (1.3-2.1)	11.9 (7.0-15.6)	2.10 (1.01-3.93)	1.38 (0.90-3.39)	0.63* (0.43-0.67)	0.19* (0.11-0.27)
2 hrs.	5.4* (4.8-6.3)	2.0* (1.6-2.2)	12.5 (7.5-19.7)	2.20 (1.18-4.19)	1.45 (1.03-3.49)	0.56* (0.46-0.67)	0.19 (0.12-0.33)
3 hrs.	5.7* (4.9-6.9)	2.1* (1.5-2.1)	12.5 (7.5-21.1)	2.31 (1.18-4.19)	1.45 (1.03-3.19)	0.63* (0.56-0.82)	0.19* (0.11-0.26)
24 hrs.	6.5* (4.9-7.0)	2.5 (1.4-2.7)	13.7 (8.6-15.6)	2.20 (1.18-4.32)	1.76 (0.96-2.90)	0.70* (0.56-0.78)	0.23 (0.17-0.29)
7 days	7.1 (6.8-7.7)	3.3 (2.6-3.5)	17.6 (11.3-21.1)	2.96 (1.26-6.34)	3.49 (2.60-4.83)	1.07* (0.78-1.16)	0.42 (0.36-0.58)

* Statistically significant $p < 0.05$

단백은 순환 종료 24시간까지 감소하고 있고, Globulin은 순환 종료 3시간까지 감소하고 있다. IgG가 순환 종료 직후에 감소한 것 이외에 Immunoglobulin의 시간상 유의한 변화는 없었다. 보체의 경우 C₃는 술후 7일째까지 감소되는 양상을 보였으나 C₄의 경우는 보다 빨리 정상수준으로 회복되었다.

막형 산화기의 경우(표 3) 총단백 및 Globulin의 감소는 순환 종료후 2시간까지만 감소되어 있고, IgG와 IgG가 순환 종료 직후에만 감소된 양상을 보였다. C₃의 경우 순환 종료 3시간까지 감소되어 있었으며 C₃의 경우 순환 종료 3시간까지 감소되어 있었으며 C₄의 경우도 같은 변화를 보였다.

혈청 총단백과 Globulin의 시간상 변화를 그림으로 비교하면(그림 1) 총단백의 감소는 막형 산화기보다 기포형 산화기에서 많이 감소되고 있음을 알 수 있었고 Globulin의 변화의 차이는 크지 않음을 알 수 있었다.

기포형 산화기에서의 보체의 시간상 변화를 보면(그림 2) 순환 종료 직후 부터 유의한 감소를 보이고 있으며 C₄가 C₃보다 일찍 술전치에 근접하였다.

한편 막형 산화기의 경우(그림 3) 기포형 산화기의 경우보다 더 빠른 시간에 술전치로 환원됨을 알 수 있었다.

이상의 결과를 상대적으로 비교하기 위해 술전치에

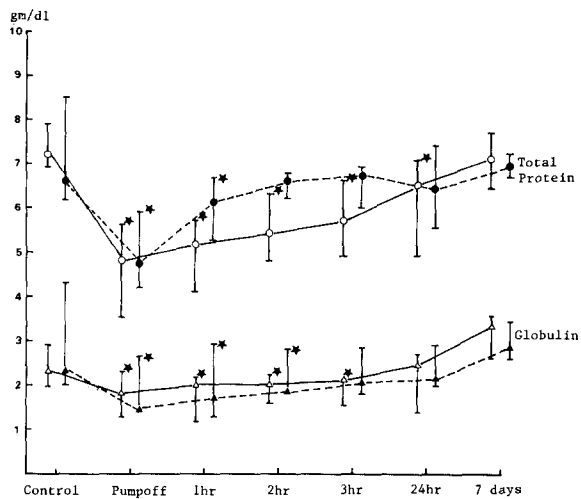


Fig. 1. Changes of Protein
 ●, ▲: Membrane Oxygenator
 ○, △: Bubble Oxygenator
 ☆: Statistically significant(P<0.05)

대한 백분율로 환산하여 표준화 하였더니 그림 4, 그림 5에서 보는 바와 같이 총단백의 변화와 C₃의 변화가 두 산화기간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 즉 총단백의 변화를 보면(그림 4) 순환 종료 24시간 후까지 두 산화기간에 유의한 차이를 보였으며, C₃의 경우(그림 5) 순환 종료 직후에는 유의한 차이를 보이

Table 3. Changes in Membrane Oxygenator

Median(Range)

	total protein gm/dl	globulin gm/dl	Ig G gm/l	Ig A gm/l	Ig M gm/l	C ₃ gm/l	C ₄ gm/l
pre-op value	6.6 (6.2-8.5)	2.3 (2.0-4.3)	12.5 (8.6-35.9)	2.10 (0.42-3.43)	1.52 (0.77-2.17)	0.74 (0.71-0.90)	0.38 (0.27-0.60)
pump off	4.7* (4.2-5.9)	1.4* (1.4-2.6)	6.5* (4.2-20.4)	1.26 (0.42-1.81)	1.03* (0.48-1.23)	0.46* (0.40-0.63)	0.19* (0.17-0.29)
1 hr.	6.1* (5.3-6.6)	1.7* (1.3-2.9)	8.0 (6.0-22.6)	1.53 (0.49-2.00)	1.23 (0.65-1.60)	0.60* (0.53-0.74)	0.19* (0.18-0.33)
2 hrs.	6.6 (6.2-6.7)	1.8* (1.8-2.7)	8.6 (6.5-24.9)	1.71 (0.63-2.31)	1.45 (0.65-1.68)	0.70 (0.56-0.74)	0.22* (0.19-0.33)
3 hrs.	6.7 (6.0-6.9)	2.0 (1.8-2.8)	9.6 (7.5-25.7)	1.81 (0.70-3.09)	1.45 (0.96-1.84)	0.71* (0.60-0.78)	0.22* (0.21-0.34)
24 hrs.	6.4 (5.6-7.4)	2.1 (2.0-3.2)	10.2 (6.5-26.5)	1.81 (0.63-2.52)	1.45 (0.83-1.92)	0.78 (0.74-0.94)	0.27 (0.24-0.40)
7 days	6.9 (6.7-7.2)	2.8 (2.6-3.4)	11.3 (9.8-22.6)	2.31 (0.65-2.96)	3.39 (1.52-3.92)	1.08 (0.63-1.25)	0.48 (0.38-0.69)

* Statistically significant p<0.05

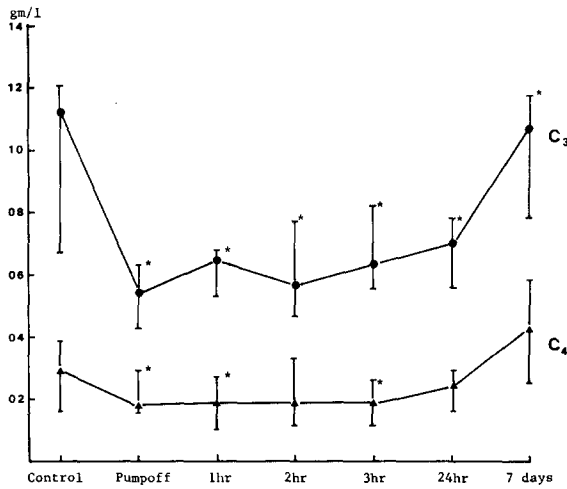


Fig. 2. Changes of Complement C₃ and C₄ with Bubble Oxygenator
*: Statistically significant(P<0.05)

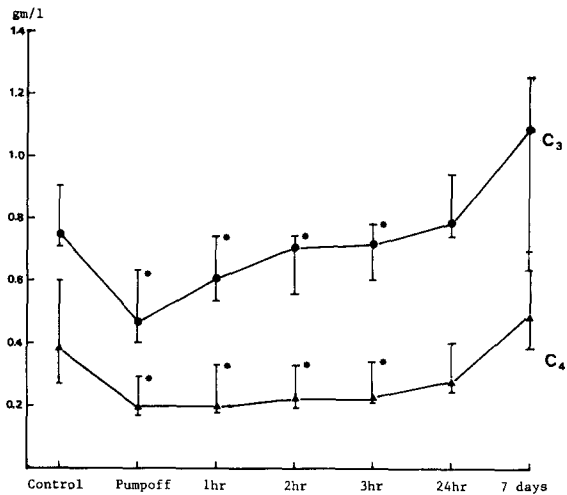


Fig. 3. Changes of Complement C₃ and C₄ with Membrane Oxygenator
*: Statistically significant(P<0.05)

지 않으나 종료 후 1시간부터 24시간 사이에는 유의한 차이를 보였다. 즉, 보체계의 변형 경로의 활성화가 함께 일어나고 있음을 알 수 있었다.

고 안

최근 개심술이 보편화되면서 많은 증례의 수술이 행해지고 있다. 종래 사용했던 기포형 산화기의 경우 장시간 체외순환을 할 경우에 혈액 성분 및 혈청 단백질

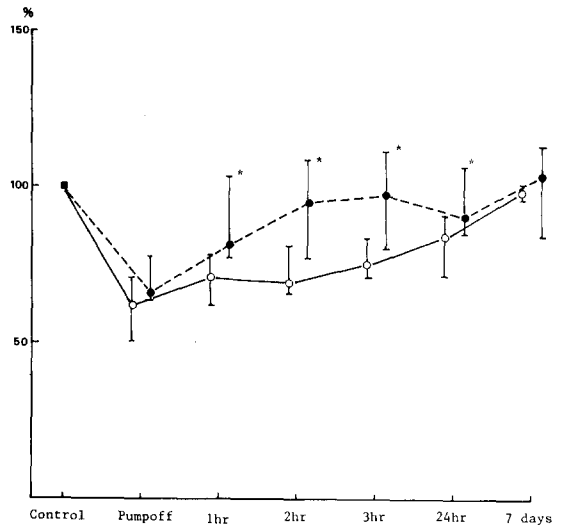


Fig. 4. Changes of Total Protein
○-○: Bubble Oxygenator
●-●: Membrane Oxygenator
*: Statistically significant(P<0.05)

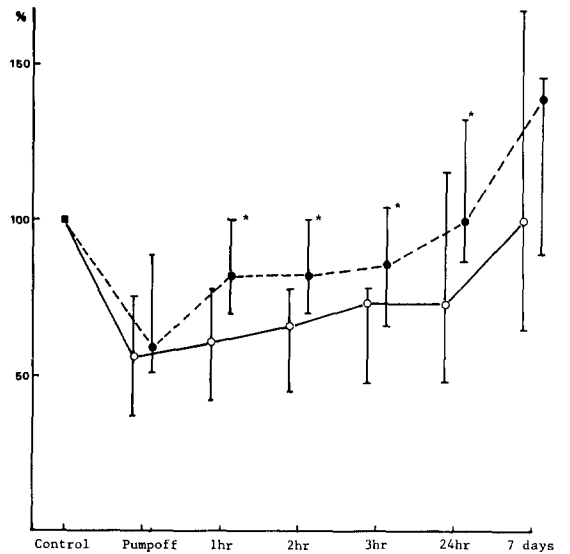


Fig. 5. Changes of Complement C₃
○-○: Bubble Oxygenator
●-●: Membrane Oxygenator
*: Statistically significant(P<0.05)

소들의 변성내지는 변화가 술후 합병증에 지대한 영향을 미침은 여러 문헌들이 이미 보고하고 있다^{2,3-9,11,12,15,21}).

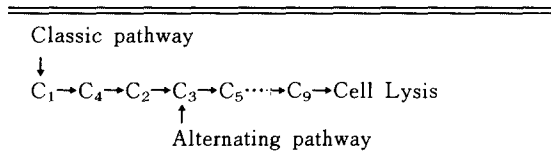
1961년 William H. Lee 등¹²)이 개심술시에 혈액이 인공산화기를 통과함으로써 혈청 단백질소 등에 변형

을 초래하게 되며, 또한 이것이 수술 후의 이병을 및 합병증에 직접적인 영향을 미칠 수 있다고 하였다. 1971년에는²⁾ 보다 구체적으로 혈청내 Hormone과 Enzyme의 변형, 혈액 응고인자의 변형, 면역글로부린의 파괴 및 보체계의 활성화 등을 관찰하여 보고하였다. 이러한 단백질의 변형은^{11,12)} 알려진대로 단백질의 삼차구조가 Uncoupling되어 2차 혹은 1차구조로 풀리면서 나타난다. 이에 따라 혈청 내 Immunoglobulin의 감소 및 변형이 오게 되고 이에따른 보체계의 활성화가 일어나는데, 보체계의 활성화는 몇가지 기전이 거론되고 있다.

첫째는²¹⁾ 변형된 Immunoglobulin이 보체계의 활성화에 전구물질로 작용한다.

둘째는^{10,12)} 혈액이 인공산화기에서 공기와 접촉함으로써 보체계의 변형경로가 활성화 된다. 세째는 그 외에 가능한 기전으로 Heparin-Protamine Complex가 원인이 되기도 하고⁵⁾ 혹은 심근의 허혈성 변화에 의한 물질이 보체계를 활성화 시킨다는 것이다²¹⁾,

Table 4. Scheme of Complement Activation Pathway



혈청내 보체계의 활성화는 표 4와 같이 두가지의 경로를 갖는다. 즉 항원 항체반응에 의한 고전적 경로와 Foreign Material(Properdin, Factor D.H.I)에 노출됨으로 활성화 되는 변형 경로로 이루어져 있다. 체외순환의 경우 변형된 면역글로부린이 작용하여 시작되는 고전적 경로를 밟을 수도 있고^{3,4,8,9,14)} 기포형 산화기와 같이 혈액이 직접 공기에 노출되거나 산화기의 Nylon mesh 등에 노출되어 변형 경로를 밟을 수도 있다¹⁰⁾. 보체계의 활성화가 계속되어 C₃가 C_{3a}, C₅가 C_{5a}로 Activate되면 이 C_{3a}, C_{5a}가 독작용하는 Anaphylatoxin으로 작용할 수 있다^{2,4)}. 활성화된 보체계는 Cellular chemotaxis, Cellular Adherence, change of cellular permability 그리고 Direct cellular damage 등을 초래하게 된다. 또한 C_{3a}와 C_{5a}가 Anaphylatoxin으로 작용하여 mast cell을 자극하고 Histamine을 유리시켜 세포의 투과성을 증가시켜 조직부종을 유발한다^{4,11)}. 이러한 일련의 현상에 의해 폐포세혈관의 투과성이 증가하고 폐부종 및 호흡부전을 일

키는 이른바 Pump Lung 혹은 Post Perfusion Lung을 초래하게 되는 것이다^{2,4,11,15)}.

최근에 사용되어지는 막형 인공 산화기의 경우에는 이러한 현상을 감소시킬 수 있는 보고가 있다. 즉, 혈액과 Gas의 접촉을 없애므로서 보체계의 변형경로 활성화를 감소시킬 수 있으며, 특히 장시간의 체외순환을 요하는 개심술을 해야하는 경우에 막형 산화기는 수술후 폐합병증을 현저히 줄일 수 있다는 보고들이 나오고 있다^{1,6,10,16,17,19,20)}.

저자의 경우 체외순환후 시간상 변화를 추적해 본 결과 글로부린의 양, IgG, IgA, IgM의 변화는 막형 산화기와 기포형 산화기에서 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 보체계의 경우 C₄의 변화는 유의한 차이가 없었으나 C₃의 변화는 체외순환 종료후 24시간까지 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 즉 막형 산화기가 기포형 산화기보다 C₃의 감소되는 정도가 적었다. 이것은 보체계 변형경로가 적게 일어났다고 말할 수 있는데, 저자의 경우 두 비교군의 숫자가 적고, 또한 수술후 경과에서 폐합병증 유병율이 비교되지 않아서 반드시 막형 산화기가 우월하다고는 말할 수 없겠다. 이것은 앞으로 더 많은 증례를 무작위 추출하여 결과를 비교할 필요가 있을 것으로 생각한다.

수술후 폐합병증의 이병율은 Complement System의 Activation뿐 아니라 대동맥 차단 시간, 체외순환 시간 등 여러 원인에 의해 그 차이를 보이지만^{2,5,15)}, 가능하면 한가지의 원인이라도 제거하는 것이 좋은 수술후 경과를 기대할 수 있다는 점에서 생각하면, 장시간의 체외순환이 예견되거나, 수술전 폐의 합병증이 예견되는 환자에서는 막형 인공산화기를 쓰는 것이 좋을 것으로 판단된다.

결 론

저자는 1987년 4월부터 1987년 9월까지 10명의 환자를 대상으로 막형 인공산화기와 기포형 인공산화기를 교대로 사용하여 혈청내 총단백량, 글로부린양, IgG, IgA, IgM의 양, C₃ 및 C₄의 양을 체외순환 직후부터 시간상 변화를 추적한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총단백의 경우 막형 산화기의 경우에 보다 적은 감소를 보였다.
2. Immunoglobulin과 총 Globulin의 변화는 두 비교군간에 유의한 차이가 없었다.

3. C₄는 두 비교군간에 유의한 차이가 없었다. 반면 C₃의 경우는 막형 산화기에서 감소의 폭이 통계적으로 유의하게 기포형 산화기보다 적었는데 이는 막형 산화기에서 보체계의 변형 경로 활성화가 적게 일어났다는 것을 보이고 있다.

REFERENCES

- Alon L, Turina M, Gattiker R: *Membrane and bubble oxygenator: A clinical comparison in patients undergoing aortocoronary bypass procedures.* Herz 4:56, 1979.
- Byrick RJ, Noble WH: *Postperfusion lung syndrome.* J Thorac Cardiovasc Surg 76:685, 1978.
- Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, et al.: *Complement activation during cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 91:252, 1986.
- Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al.: *Complement activation during cardiopulmonary bypass.* N Engl J Med 304:497, 1981.
- Chiu RC, Samson R: *Complement(C₃, C₄) consumption in cardiopulmonary bypass, cardioplegia, and protamine administration.* Ann Thorac Surg 37:229, 1984.
- Clark RE, Beauchamp RA, Margrath RA, et al.: *Comparison of bubble and membrane oxygenators in short and long perfusions.* J Thorac Cardiovasc Surg 78:655, 1979.
- Craddock PR, Trehar J, Brigham KL, Kroneberg RS, Jacob HS: *Complements and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis.* N Engl J Med 296:769, 1977.
- Gardinali M, Circardi M, Agostoni A, Hugli TE: *Complement activation in extracorporeal circulation: physiological and pathological implications.* Pathol Immunopathol Res 5:352, 1986.
- Hammerschmidt DE, Stroncek DF, Bowers TK, et al.: *Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 81:370, 1981.
- Kayser KL: *Blood-gas interface oxygenators versus membrane oxygenator.* Ann Thorac Surg 17:459, 1974.
- Kirklin JK, Westady S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD: *Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 86:845, 1983.
- Lee WH, Krumhaar D, Fonkalsrud EW, Schjeide OA, Maloney JV: *Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations.* Surgery 50:29, 1961.
- Lee WH, Hariston P: *Structural effects on blood proteins at the gas-blood interface.* Federation Proc 30:1615, 1971.
- Matthees HMJ, Vanghan RS, Stark JM: *Cardiopulmonary bypass and complement activation.* Anaesthesia 37:629, 1982.
- Oeveren WV, Kazatchkine MD, Latscha BD et al.: *Deleterious effects of cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 89:888, 1985.
- Peirce EC: *The membrane versus bubble oxygenator controversy.* Ann Thorac Surg 29:497, 1980.
- Pranger RL, Mook PH, Elstrodt JM, et al.: *Improved tissue perfusion(Po₂ histograms) in extracorporeal circulation using membrane instead of bubble oxygenators.* J Thorac Cardiovasc Surg 79:513, 1980.
- Ryhanen P, Herva E, Hollmen A, et al.: *Changes in peripheral blood leukocyte counts, lymphocyte subpopulations and in vitro transformation after heart valve replacement.* J Thorac Cardiovasc Surg 77:259, 1979.
- Trumbell HR, Howe J, Mottl K, Nicoloff DM: *A comparison of the effect of membrane and bubble oxygenators on platelet counts and platelet size in elective cardiac operations.* Ann Thorac Surg 30:52, 1980.
- Siderys H, Harod GT, Halbrook H, et al.: *A comparison of membrane and bubble oxygenators as used in cardiopulmonary bypass in patients.* J Thorac Cardiovasc Surg 69, 708, 1975.
- 남충희, 조영철, 고정관, 강창희, 안옥수, 이천세, 노중기, 이길노: *개심술후 혈장 단백 및 보체(C₃, C₄)의 변화상 추적, 대한흉부외과학회지 19:558, 1986.*