

체외순환시 스테로이드의 심근보호효과에 관한 혈청내 TNF-alpha 측정의 의의

최영호*·김욱진*·김태식*·조원민*·김학제*

=Abstract=

Detection of TNF-alpha in Serum as the Effect of Corticosteroid to the Myocardial Protection in Cardiopulmonary Bypass

Young Ho Choi, M.D. *, Wook Jin Kim, M.D. *, Tae Sik Kim, M.D. *,
Won Min Jo, M.D. *, Hark Jei Kim, M.D. *

Proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) have been implicated in myocardial and organ dysfunction associated with postperfusion syndrome. We tested the hypothesis that cytokine productions are depressed by preoperative corticosteroid injection for cardiopulmonary bypass (CPB) and the postoperative courses will be better than without steroid pretreated cases. Cardiac surgery was performed in randomized blind fashion for 20 patients from June 1996 to September 1996. In the steroid group (n=10), corticosteroid (dexamethasone 1 mg/kg) was injected 1 hour before anesthetic induction, but in the control group (n=10), nothing was injected. Each of groups were sampled 11 times as scheduled for TNF- α bioassays.

We have checked EKG, cardiac enzymes (CPK, LDH with isoenzyme), WBC count preoperative day, one day and three days after operation. Vital signs were continuously monitored for three postoperative days. In the postoperative period three patients in the control group had elevated body temperature and four patients had hypotension that required considerable intravenous fluid administration. But steroid injected patients showed normal body temperature and acceptable blood pressures without supportive treatment. CPK enzymes rose in control group higher than steroid group at postoperative 1st and 3rd day (CPK; 1122 ± 465 vs 567 ± 271 , 864 ± 42 vs 325 ± 87), and CPK-MB enzymes rose in control group higher than steroid group at postoperative 1st day (106.4 ± 115.1 vs 29.5 ± 22.4) (P=0.02). Arterial tumor necrosis factor- α rose during cardiopulmonary bypass, peaking at 5 minutes before the end of aortic cross clamping (ACC-5min) in steroid group (11.9 ± 4.7 pg/ml), and 5 minutes before the end of cardiopulmonary bypass (CPB-5min) in control group (22.3 ± 6.8 pg/ml). The steroid pretreated patients had a shorter period of time in respirator support time, ICU stay day, hospital admission day.

* 고려대학교 부속 구로병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Guro Hospital, Korea University

논문접수일 : 97년 9월 20일 심사통과일 : 97년 12월 28일

책임저자 : 김욱진, (152-050) 서울특별시 구로구 구로동 80번지, 고려대학교 부속 구로병원 흉부외과학교실.

(Tel) 02-818-6073, (Fax) 02-866-6377

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

We conclude that corticosteroid suppress cytokine production during and after cardiopulmonary bypass, and may improve the postoperative course through inhibition of reperfusion injury such as myocardial stunning and hemodynamic instability.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:502-8)

Key word : 1. Cardiopulmonary bypass
2. Steroid

서 론

체외순환을 하게되면 신체의 항상성이 깨지면서 여러 염증반응들이 시작되면서 관류후 증후군을 일으키게 되는데 그 기전은 대략 다음과 같이 요약할 수 있다. 펌프-산화기 시스템에 대한 혈액의 접촉 및 순환계, 내분비계, 면역계 등의 변화는 면역계의 전염증성 물질로 알려진 Cytokines의 활성화 및 체액에로의 분비를 증가시키고, 이어서 보체계의 활성화를 일으키고 특히 Anaphylatoxins 으로 알려진 C3a, C5a 등이 세포성,체액성 면역계를 자극함으로써 백혈구 등의 화학주성, 부착성, 변연추향을 일으키면서 혈액내에 다량의 용해성 효소(proteolytic enzymes), 산소-유래성 자유기(Oxygen free radical), 아라키돈산 대사산물 등을 생산하여 전신성 염증반응이 확대된다. 체외순환후 수시간에서 2~3일까지 염증반응물질은 심근기능저하, 신장기능의 독성효과, 성인성 호흡곤란 증후군 및 발열과 순환계의 불안전성 등을 초래한다. 최근 이러한 증후들을 감소시키기 위한 연구들이 많이 행해지고 있는데 그중 전염증물질로서 유리된다는 Cytokines와 면역반응을 감소시키기 위한 부신피질 호르몬 제제의 효과에 대한 연구가 정량분석 및 유전자 분석 단계에서 활발히 진행되고 있다. 본 연구는 체외순환 후 발생하는 일련의 합병증의 일부가 전신적 염증반응의 악화로서 발생할수 있으며, 이런 경우 술전 투여하는 부신피질 호르몬이 cytokine 분비를 효과적으로 방지할 수 있으리라는 가정하에 Cytokines 중 TNF- α 의 체외순환시 증감의 추이도와 술전 스테로이드의 투여 여부에 따른 환자의 상태를 비교 분석 하는데 초점을 두어 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1996년 6월부터 1996년 9월까지 고려대학교부속 구로병원에서 체외순환을 이용하여 수술한 심장질환 환자중 심각

한 질환이나 술전 스테로이드의 투여 경력이 있던 환자는 제외하고 20명을 선정하여 연구 대상으로 하였다. 전체환자를 수술전 스테로이드 투여를 하지않은 비교군과, 마취시작 1시간전에 Dexamethasone 1 mg/Kg을 정맥 주사한 스테로이드군으로 나누었다. 전체 환자들에 대한 특성은 Table 1과 같고 두 군간의 유의한 차이는 없었다.

2. 방 법

1) 수술전 검사

두 군에서 심전도, Cardiac Enzymes(LDH/CPK with isoenzyme) 및 혈액, 혈청학적 검사를 동일하게 시행하여 수술후 검사와 비교할 수 있는 지표로 삼았다.

2) 체외순환

인공 심폐기는 5-roller 를 사용하였고 동일한 막형 산화기와 순환회로를 사용하였다. 체외순환 시작 10여분전에 헤파린(3 mg/Kg)을 투여하여 혈액응고 활성화시간이 최소한 500초 이상 유지되도록 하였다. 체외순환 회로의 충전액으로는 농축된 적혈구액(소아환자만), 20%mannitol(4 ml/Kg), sodium bicarbonate(1 mEq/Kg), Cacl₂(0.6g), Hartmann용액 등을 이용하여 체외순환 동안 적혈구 용적율이 25% 정도 유지되도록 하였다. 체외순환중 28~32℃의 통상적인 중등도 저체온법을 시행하였으며, 심근보호를 위한 심정지액으로는 혈심정지액(Blood cardioplegia, 혈액: St. Thomas 심정지액 = 4 : 1, K⁺ = 22.8 mEq/l initially, 11.4 mEq/l for maintenance)을 사용하였으며, 매 20분마다 반복투여 하는 방법을 사용했다. 그외 국소냉각을 위해 냉빙수를 병행 사용하였다. 체외순환 종료후 Protamine 을 이용하여 수술전 혈액응고활성시간으로 회복시켰다.

3) 심장효소치의 변화 관찰

수술후 첫째날, 세째날의 혈액을 두 군에서 채취하여 Creatine phosphokinase(CPK)와 Lactic dehydrogenase(LDH)

Table 1. Clinical characteristics

| | Control group | Steroid group |
|------------------------|---------------|---------------|
| Sex ratio(male/female) | 7:3 | 5:5 |
| Age(yr) | | |
| Body weight(kg) | 47±20.8 | 31±18 |
| Diagnosis | 34.2±23 | 36.4±24.5 |
| Ischemic Heart Dz. | | |
| Valvular Heart Dz. | 7 | 4 |
| Congenital Heart Dz. | 1 | 2 |
| CPB time(min) | 2 | 4 |
| Mean±SD | 99±31 | 82.3±25 |
| Crossclamp time(min) | | |
| Mean±SD | 58±20 | 47±18.6 |

CPB : Cardiopulmonary bypass P=N

및 isoenzyme의 수치를 측정하여 수술전의 측정치와 비교하였다.

4) 술후 심전도 변화와 발열 및 저혈압의 발생 횟수

두 군의 술후 첫째날, 세째날의 심전도를 얻어 ST segment depression이 1mm 이상일때 심근손상의 양성으로 간주하였고, 술후 3일째까지의 경과관찰 기간 중 38℃이상의 발열이 있는지, 혹은 이기간 중 수축기 혈압이 3회이상 90mmHg이하로 떨어지는 저혈압 상태가 발생하는지 관찰하여 보았다.

5) 두 군의 회복상태의 비교

두 군의 환자들의 술후 인공호흡기 부착시간과 중환자실 체류시간 및 술후 입원기간 등을 비교하여 양 군의 회복상태의 지표로 하였다.

6) 두 군의 TNF-α 수치 시간대별 증감

두군에서 동일하게 TNF-α의 측정을 위한 채혈을 시행했는데 각각 10cc씩 11회를 수술 하루전, 마취시작전, 체외순환 시작 5분후, 대동맥 차단 시작 5분후, 대동맥 차단끝나기 5분전, 체외순환 끝나기 5분전, 재관류후 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간으로 나누어 했다. 채취된 혈액은 30분 이내에 원심분리(3000g, 20minutes, 4℃)하여 -20℃냉동고에서 저장 보관하였다가 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)로 정량분석 하였다.

7) 자료의 분석 및 통계처리

TNF-α의 증감에 따른 양군의 비교 및 두군 사이의 유의성은 Paired t-test를 사용하였고 자료들의 통계처리는 SAS 통계 프로그램을 이용하였고 P 수준을 0.05 이하로 하였다. 가

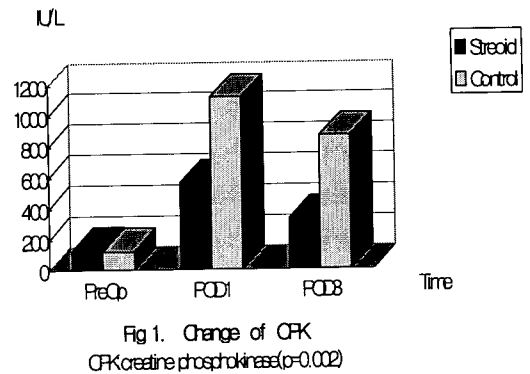


Fig 1. Change of CPK
CPK: creatine phosphokinase (p=0.002)

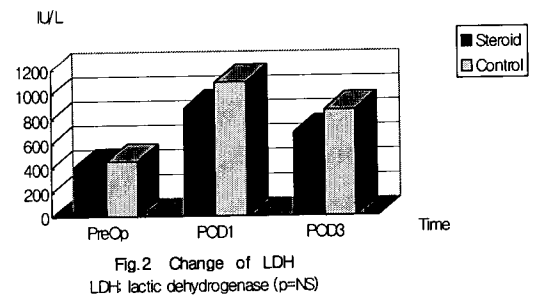


Fig 2 Change of LDH
LDH: lactic dehydrogenase (p=NS)

능한 자료들의 수치는 평균±표준편차로 표시하였다.

결 과

1. 심장효소치의 변화

술후 CPK의 변화는 스테로이드군은 술전에 비해 첫째날은 4배, 세째날은 2.5배 가량 증가하였고 비교군은 각각 10배, 7 배로 의미있는 차이를 보여주었다(P=0.002)(Fig. 1). CPK-MB 효소는 수술후 첫째날 비교군 106.4, 스테로이드군이 29.5로 스테로이드 군에서 의의있게 감소하였으나(P=0.02), 수술후 3 일째에는 두 군간에 의의있는 차이는 없었다. 그에반해 LDH의 변화는 비교군에서 더욱 증가하는 추세였지만 통계적인 의미는 없었다(P=0.12)(Fig. 2).

2. 술후 심전도 변화와 발열 및 저혈압의 발생 횟수

술전 시행한 심전도상에서 비교군 환자중의 1명이 ST segment depression 이 있었으며 술후에는 비교군에서 첫째날에 4명, 스테로이드군은 1명이었고 술후 셋째날에는 비교군에만 1명만이 양성이었다. 발열과 저혈압의 발생은 비교군에서 3명, 4명으로 많았으나 통계적인 의미는 없었다(P=0.1)

Table 2. EKG, Hemodynamic change Patients Number

| | Control group | Steroid group |
|--|---------------|---------------|
| EKG(ST segment depression > 1mm) | | |
| Preop. | 1 | No |
| POD + 1 | 4 | 1 |
| POD + 3 | 1 | No |
| Up to POD + 3 days | | |
| Fever(> 38°C) | 3 | 1 |
| Hypotension(If Systolic pressure < 90 mmHg, more than three times, positive) | 4 | 1 |

EKG:Electrocardiogram, Preop:Preoperative,
POD : Postoperative day p=NS

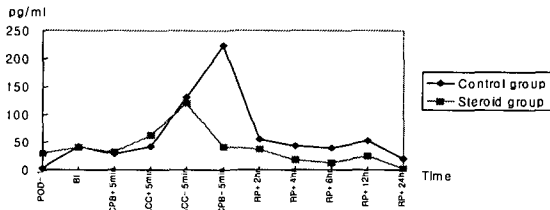


Fig. 3. Change in TNF- α of Control group & Steroid group. TNF- α :Tumor necrosis factor alpha, POD-1: Preoperative 1st day, BI:Before induction, CPB+5min: Cardiopulmonary bypass+ 5minutes, ACC+5min:Aortic cross clamp+ 5min: RP+2hr: Reperfusion+2hours RP+24hr: Reperfusion+ 24 hours(ACC-5, CPB-5. p<0.05)

3. 양군에서 TNF- α 수치 및 시간대별 증감의 비교

비교군에서는 급격한 증가를 보였으며 체외순환 끝나기 5분전에는 수술 하루 전에 비해 약 10배이상 증가하였고 천천히 감소하는 추세였다. 스테로이드군에서는 대동맥 차단 끝나기 5분전에 수술 하루전에 비해서 약 4배 증가하였다. 두군의 TNF- α 수치 총량의 비교에서 비교군이 더욱 빨리 증가하여 2배이상 증가하였으며 천천히 감소하는 추세였다(Table 3, Fig. 3). 증가율에서 보이는 차이가 통계학적인 의미를 보여주었다(P=0.01).

4. 양군에서의 회복상태의 비교

스테로이드군에서의 인공호흡기 부착시간은 비교군보다 약 3시간 적었으며 중환자실 체류일수, 수술후 입원일수는

Table 3. Total value of TNF- α in two group pg/ml

| | Control group | Steroid group | P value |
|------------|---------------|---------------|---------|
| POD - 1 | 2.7 | 29 | 0.02 |
| BI | 41.7 | 39.9 | 0.4 |
| CPB + 5min | 27.9 | 31.5 | 0.4 |
| ACC + 5min | 40.9 | 62.8 | 0.09 |
| ACC - 5min | 130.2 | 119.9 | 0.01 |
| CPB - 5min | 222.6 | 40.9 | 0.01 |
| ARP + 2hr | 54.3 | 37 | 0.31 |
| RP + 4hr | 42.2 | 16.7 | 0.03 |
| RP + 6hr | 39.1 | 11.6 | 0.05 |
| RP + 12hr | 52 | 24.1 | 0.03 |
| RP + 24hr | 19.7 | 2.6 | 0.04 |

TNF- α :Tumor necrosis factor, POD-1:Preoperative 1st day, BI:Before induction, CPB+5min:Cardiopulmonary bypass+5minutes, ACC+5min:Aortic cross clamp+5minutes, RP+2hr:Reperfusion +2hours, RP+24hr:Reperfusion +24hours

Table 4. Patient's Recovery Data

| | Control group | Steroid group |
|--|----------------|----------------|
| Postop. Ventilator Hour(Mean \pm SD) | 20.7 \pm 5.8 | 17.4 \pm 2.8 |
| ICU Stay Days(Mean \pm SD) | 3.1 \pm 0.96 | 2.4 \pm 0.5 |
| Postop. Admission Days (Mean \pm SD) | 11.5 \pm 2.5 | 9.2 \pm 1.13 |

Postop:Postoperative, ICU:Intensive care unit p=NS

각각 1일, 2일이 적었다(P=0.2)(Table 4).

고 찰

Cytokines 는 백혈구에서 생산되는 단백질의 일종인데 여러 스트레스에 대응하여 즉각적인 면역계, 대사성반응을 유발하여 염증반응을 증폭시킨다. 그 작용으로는 1) 비특정적인 내피세포의 활성화; 2) 특정적인 내피세포의 활성화; 3) 호산구를 활성화 시키고 생존성을 연장시킴; 4) 세포의 이동을 유발시키는 활성화 등이 있다⁴⁾. 그 종류에는 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 등이 있는데 각각의 특성이 있다. 예를 들어 Interleukin-6(IL-6)는 의미있게 심근의 수축력을 감소시킬 수 있으며 또한 Nitric Oxide를 심근 세포에서 생산하도록 유도하여 재판류시에 손상에 더욱 민감하게 한다¹⁾. 그러나 IL-10은 이와는 반대되는 작용을 하게 하는데 이는 다른 Cytokines가 백혈구에서 생산되는 것을 강력하게 억제하여

이루어 진다고 보고하고 있다²⁾. 이중 TNF- α 는 주로 단핵탐식세포(mononuclear phagocyte)나 거대세포(macrophage)에서 분비되나, T세포나 NK cell(natural killer cell), mast cell 등에서도 유리되며, 중성구와 내막세포에 주로 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. TNF- α 는 적농도(10~10mol/L이하)에서는 중성구와 단핵구, T-cell, B-cell 등을 활성화 시키고, class I MHC 물질을 나타내게 하며, IL-1, IL-6, IL-8 등을 활성화 시킨다. 또한 내피세포의 백혈구에 대한 응착력을 증가시킨다. 높은 농도에서는 세포막의 즉각적인 변화를 유도하여 발열, 급성 간단백의 유리 등을 통하여, 혈관 평활근의 장력을 떨어트리고, 심근수축력의 저하, 혈관내 혈전형성을 동반한 혈액응고계의 활성화 등을 통하여 빈박(tachycardia), 저혈압 등을 즉각 유발시키며 나아가서는 병리학적인 패혈증까지 유발 할 수 있다³⁾. 이러한 TNF- α 를 비롯한 cytokine 등은 만들어진 형태로 존재하는 것이 아니고 자극이 발생하면 염색체의 발현과 mRNA를 통한 전사가 먼저 선행되어야 한다.

이에 대하여 Dexamethasone 등의 부신피질 호르몬은 활성화 되기전의 단구(Monocyte), 중성구(Neutrophil)에서 TNF 유전자의 전사를 억제하는 면역억제 효과를 나타내어 염증반응의 증폭을 억제 할 수 있다.

스테로이드는 천식 치료제로 널리 사용되는데 기도의 염증작용, 점액질분비, 기도의 민감도를 현저히 저하시켜 효과를 나타내는데 대체로 호산구와 염증세포의 억제를 통하여 이루어진다고 알려져 왔다. 또한 다량의 부신피질 호르몬의 치료는 체외순환시 유발되는 경로 알려진 보체계의 활성화를 즉각적으로 억제할 수 있게 하는데 이는 모두 세포 표면에 존재하는 부신피질 호르몬 수용기가 있어서 가능 할 수 있다⁴⁾. Cavarocchi 등은 체외순환 실시 20분 전에 정맥주사한 다량의 methylprednisolone이 보체계의 활성화를 억제하여 결과적으로 섬유소 용해계에 해당되는 효소의 생산을 억제함으로써 체외순환으로 유발되는 손상 증후군을 격감 할 수 있었다고 보고하고 있다⁵⁾. 또한 Song Wan 등은 이러한 체외순환후 손상을 방지하기 위해 투여하는 부신피질 호르몬의 투여시기에 대해 언급하였는데 연구 결과 대동맥 차단 시작 90분전에 투여한 군에서 전염증 반응 물질의 증가도가 유의하게 적었다고 한다⁶⁾. 본 연구에서도 부신피질호르몬의 투여시간을 체외순환 시작 1시간전으로 하였으며 각 군에서 상승되는 TNF- α 의 증가율은 여러 연구에서 발표한 증가곡선과 비슷한 형태를 취하고 있었으며 대체로 체외순환 시작후 30분에서 60분 사이에 최대치를 이룬다 한다⁷⁾. 최대치는 각 개인당 20pg/ml 로 정상치의 15배에서 20배까지 증가하며 증가시 절대치와 여러 합병증들은 비례할 수있음을 보고했다⁸⁾. 심장 수술후 초기의 발열반응은 흔하게 일어나며 원인으로 IL-1, IL-6, TNF- α , 내독소(endotoxin)등이 거론되는데 이

중 Cytokines 에 해당되는 경우 스테로이드 투여로써 예방할 수 있으며 내독소의 경우도 창자벽의 손상기전을 줄여줌으로써 혈류로의 유입을 최소한으로 줄일수 있을 것이다^{9,10)}. 본 연구에서도 비록 통계적인 의미는 없었지만 수술후 발열 및 저혈압 발생이 스테로이드군에서 적게 발생하였다.

재관류로 인한 심근손상이 오는 기전으로는 보체계활성이나 산소유리기의 생성, 중성구등의 활성화로 인한 여러가지 cytokine의 분비등이 거론되고 있으며, 특히 칼슘의 세포내 다량유입으로 인하여 발생한다고 알려져있다. TNF- α 는 혈관내피세포의 투과성을 변화시켜 부종을 야기시킬 뿐 아니라, 내피세포에 혈소판 및 중성구의 유착을 초래하여 심근으로의 혈류를 방해하여 심근손상을 발생시킬수 있다. 또한 심근세포에서의 NO생성을 유발시키며, 칼슘이온의 흐름을 방해하고 세포내 칼슘이온에 대한 반응을 둔하게 하여 심근의 흥분-수축작용을 감소시키는 것으로 보고되고 있다¹¹⁾. 따라서 TNF- α 의 분비 및 작용을 감소시킴으로서 재관류손상 및 심근수축력의 감소를 줄일수 있으리라 생각된다.

본 연구에서는 재관류로 인한 심근손상을 알아보는 지표로서 CPK 및 CPK isoenzyme을 사용하였으며 수술후 1일째 평균 CPK수치가 비교군/스테로이드군이 1122/567였으며, CPK-MB 수치는 비교군/스테로이드군이 106.4/29.5로 스테로이드군에서 유의있게 수치가 감소하여(P=0.02), 스테로이드의 투여가 재관류로 인한 심근손상방지에 긍정적인 효과가 있다고 생각한다. 그러나 TNF- α 와의 상관관계를 밝히지는 못하였으며 앞으로 더욱 연구가 필요하다고 생각된다.

이상의 연구조사를 통하여 체외순환에 따른 TNF- α 의 증가를 관찰할 수있었고 전염증물질인 Cytokines의 유리를 최소한으로 줄이기위해 체외순환전에 부신피질 호르몬의 투여가 합당하다는 것을 입증 할 수있었다.

결 론

고려대학교 부속 구로병원 흉부외과에서 1996년 6월부터 9월까지 체외순환을 이용한 심장수술 환자 20명에 대하여 체외순환전 부신피질 호르몬을 투여한 스테로이드군과 투여하지 않은 비교군의 체외순환시 TNF- α 의 증감률을 비교 연구하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 체외순환시 전염증물질로 알려진 TNF- α 의 증가를 관찰할 수 있었으며 양군 모두 대동맥 차단 끝나기 5분전에 현저한 증가를 보였다.
2. 스테로이드군에서 TNF- α 의 증가가 비교군에 비하여 의미있게 적었으며 이는 마취 1시간 전에 부신피질 호르몬을 주입했기 때문이라 생각된다.
3. 양군에서 술후 첫째날, 둘째날 시행한 Cardiac enzymes의

비교에서 슬후 첫째날의 CPK 및 CPK-MB 수치의 증가가 스테로이드군에서 의미있게 적었으며, 이는 재판류로 인한 심근손상의 정도가 스테로이드 군에서 적은 것으로 생각되나 상관관계에 대한 연구가 필요할것으로 생각된다.

이상에서 체외순환 시작하기 1시간전에 부신피질 호르몬을 다량으로 한 번 투여함으로써 Cytokine의 분비를 억제하여 체외순환후 발생하는 합병증과 이병을 줄여서 환자의 빠른회복과 조기퇴원을 기대할 수 있으리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Hanni A, Hennein, Hailu Ebba, Jorge L. Rodriguez, etc. *Relationship of proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization.* J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108: 626-35.
2. Yves Tabardel, Jean Duchateau, Denis Schmartz, etc. *Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men.* J. Surg 1996;119:76-8.
3. N.J.G. Jansen, W.van Oeveren, C.P. Stoutenbeek, etc. *Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:515-25.
4. Lisa AS, Lisa AB, Carol AB, etc. *Glucocorticosteroid inhibition of cytokines production: Relevance to anti allergic actions.* J Allergy Clin Immuno. 1996;97:143-52.
5. Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, etc. *Complement activation during cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1986;91:252-8.
6. Song W, Jean-Marie D, Martine A, etc. *Steroid administration in heart and heart-lung transplantation: Is the timing adequate?* Ann Thorac Surg 1996;61:674-8.
7. Song W, Arnaud M, Jean-Marie D, etc. *Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting.* J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:469-77.
8. Yoshiki S, Keishi K, etc. *Attenuation of cardiopulmonary bypass-Derived inflammatory reactions reduces myocardial reperfusion injury in cardiac operations.* J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:29-35.
9. Gillinov AM, Redmond JH, Zehr KJ, etc. *Inhibition of neutrophil adhesion during cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg:1994;57:126-33.
10. GU YJ, Van Deveren W, Boonstra PW, etc. *Leukocyte activation with increased expression of CR3 receptors during cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1992;53 :839-43.
11. Goldberg JI, Kim KH, Natterson PD, *Effect of TNF- α on [ca²⁺]_i and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes.* Am J Physiol 1996;271:1449-55.

=국문초록=

인공 심폐기를 이용한 체외순환은 우리 몸에 전신적인 염증반응을 일으키므로 수술후에 여러장기의 기능 부전을 초래할수 있다. 이러한 염증반응은 체외순환후 체액성, 세포성 및 보체계등의 면역계가 활성화 되어 전체적인 염증반응을 일으키는 것으로 일부연구에서 보고하고 있으며, 이러한 염증반응에는 Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)를 비롯한, Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-8 등의 cytokine등 이 전구물질로써 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 본 교실에서는 이러한 cytokine의 유리를 억제함으로 체외순환후 염증반응을 줄일수 있다는 가정하에 항염증작용이 있는 부신피질 호르몬을 체외순환전에 투여함으로서 염증반응이 현저히 감소하는지를 혈청내 TNF- α 를 측정하여 비교 연구하였다.

1996년 6월부터 1996년 8월까지 심장수술환자 20명에서 전향적 연구를 했다. 10명의 비교군은 수술 하루 전, 마취전, 체외순환 시작 5분후, 대동맥 차단시작 5분후, 대동맥 차단 끝나기 5분전, 체외순환 끝나기 5분 전, 재관류후 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간 별로 10cc씩 채혈하여 TNF- α 의 수치를 ELISA 방법으로 측정하였고 10명의 스테로이드군은 마취 1시간전에 부신피질 호르몬(Dexamethasone 1mg/Kg)을 정맥주사하고 채혈은 비교군과 같게 했다. 그리고 양군에서 수술전 심전도 및 혈청내 LDH, CPK 효소치와 백혈구 수치를 측정하고 수술후 1일째, 3일째 재측정하였으며, 수술후 3일째내에 환자의 혈압동태, 폐기능 상태 및 회복상태를 관찰하여 비교하였다. 환자군 간에 LDH 및 백혈구 수치간에 의미있는 차이는 없었으나 CPK 수치가 수술후 첫째날/세째날 비교군이 $1122 \pm 456/864 \pm 42$ 이고 스테로이드군은 $567 \pm 471/325 \pm 87$ 로 큰 차이를 보였고(P=0.002), CPK-MB 효소는 술후 1일째 비교군이 106.4, 스테로이드군이 29.5로 의미있는 차이를 보여주었으나(P=0.02) 수술후 3일째에는 두 군간의 차이가 없었다. 수술후 72시간 관찰기간중 비교군에서 4명의 환자가 3번 이상의 저혈압으로 처치가 필요했고 38°C 이상의 발열은 3명의 환자에서 있었다. 환자군 간에 대동맥 차단시간과 체외순환 시간간에 의미있는 차이는 없었고, 인공호흡기 부착시간과 중환자실 체류기간, 입원기간 비교에 있어 스테로이드군이 적은 수치를 보였으나 통계학적 의미는 없었다. TNF- α 는 대동맥 차단 5분후부터 체외순환 끝나기 5분전까지 양군에서 현저히 증가하였는데 비교군은 체외순환 끝나기 5분 전에 측정한 수치의 평균은 22.3 ± 6.8 pg/ml였고, 스테로이드군은 대동맥 차단 끝나기 5분 전에 측정한 수치의 평균은 11.9 ± 4.7 pg/ml였다.

이상의 연구결과에서 수술전 부신피질 호르몬을 정주함으로 체외순환시 Cytokine의 분비를 억제하여, cytokine으로 인한 심장수술후 발생할수있는 전신적 염증반응을 감소시킬것으로 기대되므로 수술후 환자의 중환자실 체류기간, 입원기간 및 합병증률을 줄일 수 있으리라 생각된다.