

체외순환을 이용한 심장수술시 혈청 Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor- α 와 Troponin-T의 시간대별 변화

류 지 윤* · 최 석 철* · 광 기 오* · 최 국 렬** · 김 송 명*** · 조 광 현*

=Abstract=

Sequential Changes of Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor- α , and Troponin-T During Open Heart Surgery with Cardiopulmonary Bypass

Ji Yoon Ryoo, M.D.*. Seok Cheol Choi, Ph. D.*, Kee Oh Guak, M.D.*, Kook Lyeol Choi, Ph.D.**,
Song Myung Kim, M.D.***, Kwang Hyun Cho, M.D.*

Background: Immunologic and inflammatory responses of cardiopulmonary bypass(CPB) influence postoperative mortality and morbidity with multiple organ injury. It has been reported that ischemia/reperfusion induced-myocardial injury during CPB is causative of release of inflammatory cytokines such as interleukin-6(IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). The purpose of this study was to detect the time course of the activated cytokine and troponin-T(TnT), and to examine the correlation between such parameters during CPB. **Material and Method:** The serial samples were collected from arterial blood via radial arterial catheter in 23 patients who are underwent open heart surgery (OHS) with CPB, the IL-6, TNF- α and TnT were checked. **Result:** ① IL-6, TNF- α and TnT concentration increased significantly during CPB with a peaking level of CPB-off ($p \leq 0.05$). ② IL-6 had highly positive correlation with aortic cross clamping time and total bypass time($r=0.80, 0.78$; $p \leq 0.05$, respectively). ③ There was no correlation among IL-6, TNF- α , and TnT. **Conclusion:** In conclusion, these data showed that elevated production of serum IL-6 during CPB was attributable to ischemia/reperfusion induced-myocardial damage. IL-6 will become a new and sensitive biological marker in assessment of myocardial damage during OHS with CPB. However further studies will be needed to apply IL-6 in more patient population.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:971-7)

Key word : 1. Cardiopulmonary Bypass
2. Interleukin-6
3. Tumor Necrosis Factor

*인제대학교 의과대학 부산 백병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Pusan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University

**인제대학교 데이터정보학과

Department of Data science, Inje University

***고신대학교 의과대학 부속 고신의료원 흉부외과학교실

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Kosin Medical Center, College of Medicine, Kosin University

†본 논문은 1998년 대한 흉부외과 추계학회에서 구연되었음

논문접수일 : 98년 6월 12일 심사통과일 : 99년 8월 10일

책임저자 : 류지윤 (614-735) 부산광역시 진구 개금동 633-165, 인제대학교 의과대학 부산 백병원 흉부외과학교실.

(Tel) 051-890-6337, (Fax) 051-896-6801

본 논문의 저작권 및 전지매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

1954년 Gibbon에 의해 체외순환을 이용한 심장수술 성공 이후, 수술수기의 발달, 체외순환기술의 진보, 심근보호기법의 향상 등으로 심장수술은 눈부신 발전을 거듭해 왔다. 그러나 이러한 비약적인 발전에도 불구하고 체외순환 자체가 신체에 여러 가지 병리 생체적인 변화를 야기하여 수술후 환자의 사망 및 예후 등에 큰 영향을 미치고 있다. 특히 체외순환에 따른 전신적인 염증반응은 다양한 장기손상 및 수술 후 환자의 회복 경과에 중요한 영향을 주고 있으며 이러한 관류후 증후군(postperfusion syndrome)의 주요한 인자들은 매우 다양하나, 특히 여러 가지 cytokine의 생성과 깊은 연관이 있는 것으로 인식되고 있다. interleukin-6(IL-6)와 tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 같은 염증유발성 cytokine은 심근 조직이 그 주요한 생성 장소로 알려져 있다. 특히 심근 허혈 및 재관류로 인해 야기된 심근손상이 IL-6와 TNF- α 의 생성을 활성화시켜 전신적인 염증반응을 유발하여 수술후 환자의 사망과 예후에 지대한 영향을 미친다¹⁾

본 연구는 체외순환을 이용한 개심술 동안 활성화된 IL-6와 TNF- α 의 변화 양상을 측정 관찰하고 동시에 심근손상을 예측하는 효소중 가장 예민하다고 알려진 troponin-T(TnT)²⁾를 함께 측정하여 이들 변수들간의 상호 관계를 규명하고, 추가적으로 이러한 변수들과 총체외순환시간 및 대동맥차단시간 등과의 상관성 역시 함께 조사하여 유용한 임상적 자료를 얻기 위해 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1997년 5월부터 동년 8월까지 인제대학교 부속 부산백병원 흉부외과에서 체외순환하에 심장수술을 받은 남녀 환자 23명을 대상으로 하였으며, 술전 1주일 이내에 스테로이드 계열의 약물을 투여한 예와 술 전 면역학적 이상이 있는 경우 등 실험 결과에 중요한 영향을 줄 수 있는 환자들은 본 연구에서 제외하였다(Table 1).

2. 실험 방법

1) 체외순환

체외순환을 위해 사용한 인공심폐기는 5-roller pump (Stöckert Co., Germany)였고 막형 산화기(Bentley Co., USA)와 순환회로(GISH Co., USA)를 전체 환자들에 대해 동일하게 사용하였다. 환자에게 체외순환 시스템을 연결하기 전 헤파린(3 mg/kg)을 투여하여 혈액응고 활성화시간(activated clotting time, ACT)이 최소 450초 이상 유지되도록 하였다. 체외순환

Table 1. Demographic characteristics in study population

Total cases	23
Sex (male : female)	12 : 11
Age (year)	36.78 \pm 4.00 ^z
Weight (kg)	50.26 \pm 3.24 ^z
BSA (m ²)	1.46 \pm 0.06 ^z
ACT (min)	106.26 \pm 11.88 ^z
TBT (min)	127.57 \pm 12.46 ^z
Cardiac disease(congenital . acquired)	7 : 16

BSA: body surface area, ACT, aortic cross clamping time, TBT, total bypass time

* : Mean \pm SE (standard error)

충전액으로는 15% 만니톨(6 mL/kg), 중탄산 나트륨(1 mEq/kg), 염화칼슘(0.6 gm), 아스코르빈 산(1.0 gm), 하트만 용액을 이용하여 적혈구 용적률이 20~25% 정도 되게 하였고 만일 체외순환 도중 적혈구 용적률이 18% 이하로 떨어지면 신선 농축적혈구를 첨가하였다. 심정지 기간 중에는 심근 보호를 위해서 crystalloid계 심정지액 및 얼음을 이용한 수술부위내 국소냉각법과 체표면 냉각법 등의 저체온법을 사용하였다. 체외순환 종료후 적정량의 프로타민(총 사용 헤파린의 약 1.5배)을 투여하여 헤파린을 중화하였다.

2) 측정 방법 및 측정 변수

a. Interleukin-6(IL-6)

마취유도직후 요골동맥에서 채취한 동맥혈액의 IL-6농도를 대조치로 하여 체외순환실시 10분후(CPB-10), 대동맥차단 제거직전(B-ADC: before aortic declamp), 대동맥차단 직후(I-ADC, immediately after aortic declamp), 대동맥차단 제거 5분후(ADC-5: 5 minutes after aortic declamp), 체외순환 종료직후(CPB-off: cardiopulmonary bypass off) 등에 시기에 연속 측정하여 그 혈청 농도 변화를 관찰하였다(Fig. 1). IL-6의 측정에 이용된 방법은 면역방사선 분석법(Immunoradiometric assay)으로 검사시약은 IL-6 kit(Biosource Dig, USA)이고 측정 기기는 gamma counter(¹²⁵I)(COBRA II, PACKARD Co., USA)이다. 이 방법에 의한 IL-6 정상 기준치는 6~31 pg/mL이다.

b. Tumor necrosis factor- α (TNF- α)

상기의 IL-6와 마찬가지로 방법으로 대조치를 측정하고 IL-6와 같이 시간대 별로 TNF- α 를 연속 측정하여 농도변화를 관찰하였다. TNF- α 의 측정에 이용된 방법 역시 면역 방사선 분석법(immunoradiometric assay)으로 검사 시약은 TNF- α kit(Biosource Dig, USA)이고 측정 기기는 gamma counter(¹²⁵I)(COBRA QUANTAM, PACKARD Co., USA)이며 이 방법에 의한 정상치는 8 pg/mL 미만이다.

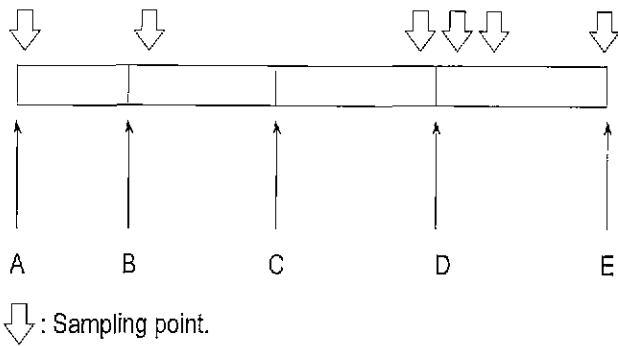


Fig. 1. Protocol of Experiment

- A = induction of anesthesia
- B = Cardiopulmonary bypass start
- C = Aortic cross clamp & cardiac arrest
- D = Aortic declamp
- E = Cardiopulmonary bypass off

c. Troponin-T(TnT)

IL-6와 마찬가지로 체외순환 전의 대조치와 전술한 시간대 별로 연속적으로 채혈하여 TnT의 농도변화를 관찰하였다. TnT의 측정에 이용된 방법은 효소면역분석법(enzyme immunoassay)으로써 검사시약은 TnT kit(Boehringer Mannheim, Germany)이고 검사 기기는 access immunoassay system(Sanofi Diagnostics Pasteur, Inc., France)이며 정상치는 0~0.1 ng/mL이다.

3) 각 변수들간의 상관관계

측정한 변수들 간의 상관성 규명을 위해 IL-6, TNF- α , 그리고 TnT 사이의 각각의 상관성뿐만 아니라 이 세 변수들과 대동맥 차단시간, 총 체외순환시간 등과의 각각의 상관관계도 함께 조사하였다.

3. 자료의 분석 및 통계처리

IL-6, TNF- α , TnT 각각의 시간대별 연속적 변화의 유의성 검증에는 반복측정 분산분석법(repeated measures analysis of variance)을 적용하였고 각종 변수들 간의 상관성 규명에는 Pearson's correlation analysis를 사용하였다. 자료 분석을 위한 통계프로그램은 SAS(version 6.03)를 이용하였으며 $p \leq 0.05$ 일 경우 유의성이 있다고 판단하였다. 가능한 모든 자료 값들은 평균 \pm 표준오차로 나타내었다.

결 과

1 시간대별 측정 인자의 변화

1) IL-6

IL-6는 체외순환 전의 대조치가 27.10 ± 3.08 pg/ml이었고, 체외순환 10분에 34.14 ± 4.53 pg/ml, 대동맥차단제거 직전에

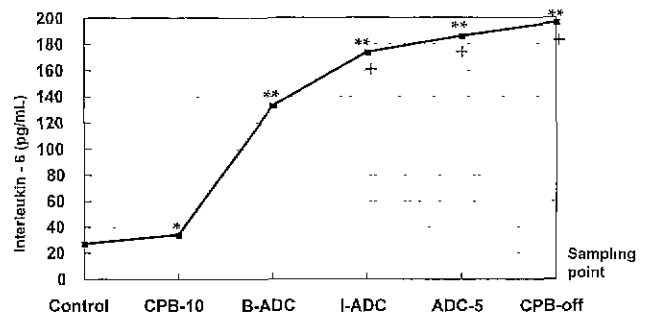


Fig. 2. Sequential changes in interleukin-6 concentration during cardiopulmonary bypass : There was a steeply elevation and peak level at CPB-off(*. $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, significance compared with Control; + $P < 0.05$, compared with B-ADC).

CPB-10: 10 minutes after cardiopulmonary bypass, B-ADC, before aortic declamp, I-ADC; immediately after aortic declamp, ADC-5, 5 minutes after aortic declamp

132.90 \pm 30.35 pg/ml, 대동맥차단 제거 직후에 173.32 \pm 36.20 pg/ml, 대동맥차단제거 5분후에 185.80 \pm 36.85 pg/ml로 지속적으로 증가하였으며, 체외순환종료때 196.14 \pm 33.72 pg/ml로 최고치에 도달하였다. 각 시간별 측정치는 대조치와 통계적 유의성이 있었으며, 대동맥차단제거직후에서 체외순환종료까지의 IL-6 농도는 모두 대동맥차단제거직전보다 의미있게 높았다($p \leq 0.05$, Fig. 2).

2) TNF- α

TNF- α 는 대조치가 32.33 \pm 3.06 pg/ml이었고 시간대별 변화는 각각 39.30 \pm 4.04 pg/ml, 40.56 \pm 4.20 pg/ml, 43.53 \pm 4.80 pg/ml, 45.20 \pm 4.90 pg/ml, 46.62 \pm 5.67 pg/ml로 대조치와 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p \leq 0.05$, Fig. 3).

3) TnT

TnT는 대조치가 0.02 \pm 0.00 ng/ml이었고 시간대별 변화는 각각 0.15 \pm 0.02 ng/ml, 1.49 \pm 0.66 ng/ml, 1.87 \pm 0.75 ng/ml, 1.98 \pm 0.71 ng/ml, 2.80 \pm 0.94 ng/ml로 지속적인 증가를 나타내었으며 각 시간별 측정치가 대조치보다 통계적으로 의미있게 높았다($p \leq 0.05$, Fig. 4).

2 측정인자들과 대동맥 차단시간, 총체외순환시간 사이의 상관관계

1) IL-6

IL-6는 대동맥차단시간과 유의한 양의 상관관계(positive correlation)를 나타내었으며(Fig. 5a, $r = 0.80$, $p \leq 0.05$), 총체외순환시간과도 동일한 결과를 나타내었다(Fig. 5b, $r = 0.79$, $p \leq 0.05$).

2) TNF- α 와 TnT

TNF- α 와 TnT 사이에는 특별한 상관관계를 나타내지 않

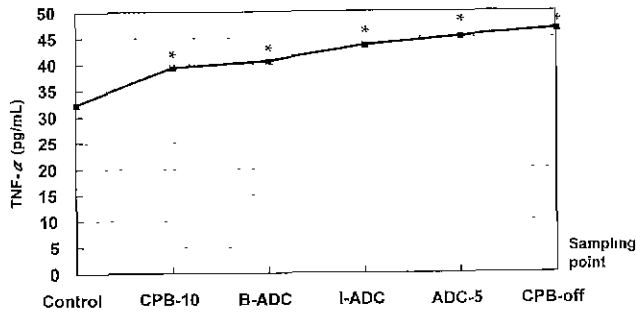


Fig. 3. Sequential changes in TNF- α concentration during cardiopulmonary bypass. TNF- α level significantly increased at CPB-10 and reached a peak level at CPB-off (* P<0.01, significance compared with Control). CPB-10; 10 minutes after initiation of cardiopulmonary bypass, B-ADC; before aortic declamp. I-ADC; immediately after aortic declamp, ADC-5; 5 minutes after aortic declamp.

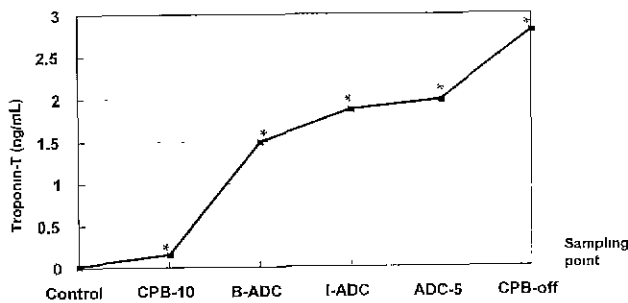


Fig. 4. Sequential changes in Troponin-T concentration during cardiopulmonary bypass. Troponin-T level remarkably increased at B-ADC and such tendency went on until CPB-off (* P<0.01, significance compared with Control). CPB-10, 10 minutes after initiation of cardiopulmonary bypass, B-ADC; before aortic declamp, I-ADC; immediately after aortic declamp. ADC-5. 5 minutes after aortic declamp

았다.

3) IL-6, TNF- α , TnT 서로간의 상관관계

IL-6, TNF- α , TnT 서로간에는 특별한 상관관계를 나타내지 않았다.

고 찰

최근의 연구 보고들은 체외순환이 cytokine계열을 활성화시키며 활성화된 cytokine이 체외순환시작 직후부터 전신적인 염증반응에 관여한다는 많은 증거들을 제시하고 있다. Cytokine은 다양한 형태의 세포로부터 생성되는 내인성 polypeptide로 면역과 염증반응에서 관여하는 세포사이의 신

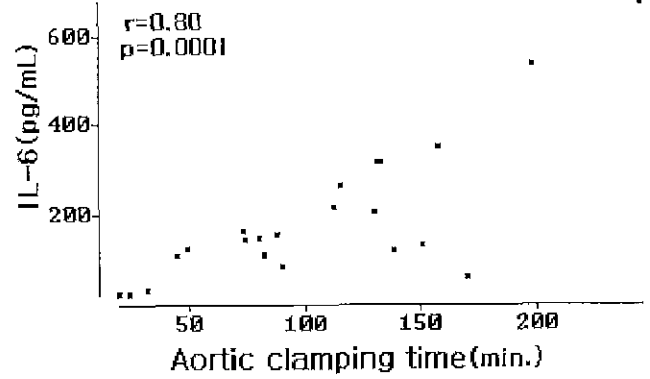


Fig. 5a. Correlation of interleukin 6 level at CPB-off with aortic clamping time. There was a positive correlation between IL-6 and aortic clamping time, indicating that longer ischemic period promotes IL-6 release from myocardium.

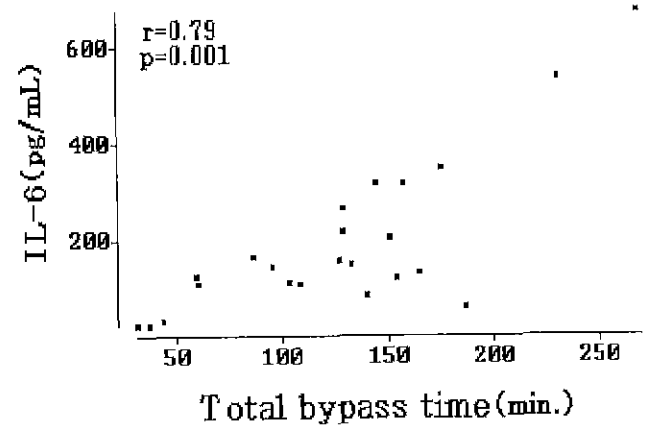


Fig. 5b. Correlation of interleukin 6 level at CPB-off with total bypass time : A positive correlation probably implied increased IL-6 production by prolonged aortic clamping time.

호를 전달하고 쇼크나 패혈증에서 발생하는 다장기부전에서 필수적인 역할을 한다고 알려져 있다. 패혈증이나 체외순환으로 자극을 받은 단핵구(monocyte)는 TNF- α , IL-1 β , IL-6과 같은 전신 염증성 cytokine을 분비한다³⁾. TNF- α 는 활성화된 단핵구, 임파구 및 Kupper cell에서 생산되며 과거에는 cachectin으로 알려졌었다 이러한 TNF- α 합성을 자극하는 인자로는 CSa, IL-1 β , 그람 음성세균 내독소, 그람 양성세균 생성물 등이 있다^{4,5)} 체외순환 역시 내독소의 분비를 자극시킬 수 있고 이 내독소가 TNF- α 같은 cytokine 분비의 강력한 유도물질로 작용한다⁶⁾ 그러나 체외순환동안 cytokine분비에 대한 내독소의 역할은 아직 확실치 않다. TNF- α 에 의한 급성기 염증반응의 유도는 간내 단백질과 당단백질 합성을 증

가시키는 것으로 실험관내에서 밝혀졌으며 아울러 인체와 동물에서 폐혈중에 의한 폐손상과 관련된다^{7, 8}. 호중구에 대해서는 탈과립, 탐식작용증가 및 백혈구 유착물질의 표현을 증가하는 등의 영향을 미친다⁹. 체외순환에 대한 TNF- α 의 반응에 대해서는 아직 논란이 많은데, 체외순환시 TNF- α 가 증가한다는 연구보고도 있고¹⁰, 또 다른 보고에서는 체외순환도중과 후에도 특별한 변화를 보이지 않는다고 하였다¹¹. 저자들의 연구에서 TNF- α 는 측정시간별로 증가되는 양상을 나타내었으며 기준치에 비해 증가폭이 그리 크지는 않았으나 통계학적 유의성을 보였다($p \leq 0.05$). 흥미로운 점은 체외순환 전에 이미 정상치를 초과하였는데 이것은 체외순환 이전의 다른 침습적 수술조작(incision, cannulation, Swan Ganz catheterization 등)이나 약물투여에 의한 영향으로 생각된다.

IL-6는 급성기 반응의 조절에 관여하며, 단핵구, 임파구, 내피세포 등과 같은 다양한 세포들이 활성화될 경우 이들 세포에서 분비된다^{12, 13}. IL-6는 수술 후나 폐혈증 환자의 혈청에서 발견되며, 일반수술후 2~4시간 내에 상승하며 수술 시간과 상관관계를 가지며 4~6시간후 최고치에 도달한다¹⁴. IL-6는 조직손상의 예민한 초기인자로 생각되며 체외순환에서도 IL-6는 초기부터 예민한 반응을 나타낸다¹⁵. 체외순환후 나타날 수 있는 발열, 백혈구증가증, 음성 질소 균형상태(negative nitrogen balance), 혈관투과성의 증가, 간내 급성기 단백질의 합성 증가들이 IL-6의 분비와 연관이 있다. IL-6는 체외순환후 증가하여 4시간후 최고치에 달하며 48시간 동안 증가된 농도로 지속됨으로써 급성반응의 주요한 매개체로 작용한다¹⁶. Steinberg 등¹⁷의 연구에 의하면 IL-6는 체외순환중에 의미 있게 증가하여 체외순환 종료 3시간후 최고치에 도달한다고 한다. 저자들의 연구에서도 마취직후 정상범위에 있던 IL-6가 체외순환 시작 직후부터 증가하기 시작하여 시간이 경과할수록 의미있게 증가하여 체외순환 종료시 최고치를 나타내어 기존의 연구보고와 일치하였다. Takae 등¹⁸은 체외순환에 의한 IL-6의 증가는 심근허혈의 결과이며 증가된 IL-6가 호중구를 자극하여 호중구와 혈관 내피세포간의 상호작용으로 심근손상에 관여한다고 보고하였다. Wan 등¹⁹에 의하면, 염증반응을 활성화시키는 cytokine(proinflammatory cytokine)은 체외순환중인 환자의 심근이 주요 생산원이고 폐는 재관류 초기에 생산하기보다는 소비하는 장소라고 기술한다. 저자들의 연구에서도 대동맥차단제지 직후의 IL-6 농도가 대동맥차단제지 직전에 비해 의미있게 증가함으로써 허혈성/재관류 심근이 IL-6분비의 중요근원지가 될수 있다는 점이 시사되었다.

Gilbert 등¹⁹은 심근 내에서 IL-6의 합성이 일어나며 이것은 재관류에 의해 촉진된다는 사실을 제시하였다. 심근경색이나 심근허혈에 의한 심근손상이 환자의 예후에 중요한 영향을

미치는 바 여기에 IL-6가 깊이 관여한다는 사실이 매우 주목된다. 저자들의 연구에서 IL-6가 체외순환 초기부터 증가하여 체외순환시간 특히 대동맥차단시간과 높은 상관관계를 보임에 따라($r=0.80, p \leq 0.05$), 대동맥 차단시간이 연장될 수록 허혈성/재관류로 인한 IL-6 분비가 증가하는 것으로 판단되며 이는 심장수술후 심근손상의 정도를 예측할 수 있는 좋은 지표로 사료된다. 따라서 여기에 대한 적절한 예방대책이 술후 환자예후에 중요한 변수로 고려될 수 있는데, 체외순환 전 스테로이드를 투여함으로써 혈청 interleukin 농도가 현저히 감소하였다는 보고도 있다²⁰.

최근 Katus 등²¹에 의해 발견된 효소면역법으로 측정 가능한 혈청 TnT는 심근손상의 유용한지표로 각광받고 있다. 혈청 TnT는 심장 특이성 단백질로 심근손상이 있을 경우 심근으로부터 혈중으로 지속적으로 방출되며 정상인의 경우에는 혈청내 거의 존재하지 않거나 극히 소량 존재하는 물질이다(정상치 0~0.1 ng/ml) TnT는 분자량이 39 kilodalton이며 심근뿐만 아니라 일부 골격근에도 존재하지만 서로 다른 구조를 가지고 있기 때문에 면역학적인 방법으로 구분이 가능한데, 심근 TnT와 골격근 TnT와의 교차반응은 2% 이하이기 때문에 매우 높은 특이도를 가지고 있다²². CK-MB는 심장수술 이외에서도 증가하는 경우가 있지만 TnT는 오직 심장수술환자에서만 증가한다. 이것은 혈청 TnT의 민감도 및 특이도를 잘 반영해 주는 것이다. 저자들의 실험에서 혈청 TnT는 마취 직후 정상치를 보이다가 체외순환이 시작된 후 증가하기 시작하여 시간경과에 따라 큰 폭의 상승을 나타내며 체외순환 종료 후에도 계속 증가하므로 TnT를 심근손상의 지표로 삼기에 충분하였다. 비록 심장수술동안 여러 가지 적절한 심근 보호법을 이용한다고 하더라도 허혈성 심정지 시간동안 관상동맥을 통한 혈액 공급이 중단되기 때문에 이로 인한 심근 손상은 피할 수 없다. 따라서 혈청 TnT의 측정은 심근손상을 예측할 뿐 아니라 이에 따른 적절한 치료를 시행함으로써 술후 사망 및 기타 예후에 미치는 영향을 감소시킴으로써 술후 성적 향상에 중요한 역할을 한다고 생각된다. 또한 저자는 IL-6 및 TNF- α 와 TnT가 허혈상태의 심근에서 분비됨으로 서로간에 상당한 상관관계가 있을 것으로 생각하였으나 실험 결과에서는 특별한 상관관계를 보이지 않았다. 이것은 아마 IL-6 및 TNF- α 는 심근이외의 다른 장소나 다른 요인에 의해서도 생성 분비되지만 TnT는 오직 심근에서만 분비됨에 따른 결과인 것으로 사료된다. 그러나 저자들의 실험은 체외순환 종료직후까지 비교적 짧은 시간동안 측정된 실험 결과이므로 향후 더 많은 연구를 통한 규명이 필요하리라 생각된다. 본 연구에서 IL-6는 체외순환시 발생하는 심근손상에 대해 초기에 매우 예민하게 반응하므로 심근손상을 진단할 수 있는 다른 하나의 좋은 표지자가 될 수 있다는 것

을 밝힌 것이 본 연구의 성과라고 하겠다.

결 론

저자는 체외순환이 cytokine을 활성화시키고 염증 활성화 cytokine이 허혈로 손상된 심근에서도 유리된다는 점에 착안하여 체외순환시 cytokine의 변화 양상 및 기존의 심근손상 측정인자간의 상관관계 등에 대하여 개심술을 시행한 남녀 환자 23명을 대상으로 실험을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

첫째, IL-6, TNF- α 그리고 TnT농도 모두 체외순환동안 시간 경과에 따라 유의하게 증가됨으로써 체외순환으로 인한 활성화를 확인할 수 있었다.

둘째, IL-6와 대동맥차단시간 및 총체외순환시간 사이에 높은 양의 상관관계를 나타냄으로써 체외순환으로 인한 허혈성/재관류 심장에서 이 cytokine이 분비된다는 것을 확인할 수 있었으며 따라서 가능한 대동맥차단시간 및 총체외순환 시간을 단축할 필요가 있다고 판단되었다.

셋째, IL-6가 TnT보다 훨씬 더 초기에 저 농도에서 예민하게 검출됨에 따라 추후 좋은 심근손상 측정 표식자로서 뿐만 아니라 합병증 예방 및 치료의 기준 지표로서의 활용 가능성이 기대 되었다.

참 고 문 헌

1. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, et al. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokine in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:806-11.
2. Cummins B, Auckland MI, Cummins P. Cardiac specific troponin-T radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. Am Heart J 1987;113:1333-44.
3. Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1993;55:552-9.
4. Okusawa S, Yancey KB, Vander Meer JWM, et al. C5a stimulates secretion of tumor necrosis factor from human mononuclear cells in vitro. Comparison with secretion of IL-1 β and IL-1 α . J Exp Med 1988;168:443-8.
5. Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, et al. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram positive meningitis. J Exp Med 1990;171:439-48.
6. Jansen JGI, van Overen W, Gu YJ, et al. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1992;54:744-8.
7. Permuter DH, Dinarello CA, Punsal PI, et al. Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute phase gene expression. J Clin Invest 1986;78:1349-54.
8. Marks JP, Marks CB, Luce JM, et al. Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock: mortality rate, incidence of adult respiratory distress syndrome, and effects of methylprednisolone administration. Am Rev Respir Dis 1990;141:94-7.
9. Klebanoff S, Vadas MA, Harlan JM, et al. Stimulation of neutrophils by tumor necrosis factor. J Immunol 1986;136:4220-5.
10. Jansen NJG, van Oeveren W, Broek LVD, et al. Inhibition by dexamethasone at the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:515-25.
11. Butler J, Parker D, Pillai R, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105(1):25-30.
12. Gieger T, Andus T, Klaproth J, et al. Induction of rat acute phase proteins by interleukin-6 in vivo. Eur J Immunol 1988;18:717-21.
13. Sironi M, Breviario F, Proserpio P, et al. Interleukin-1 stimulate interleukin-6 production in endothelial cells J Immunol 1989;142:549-53.
14. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJG, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. Clin Sci 1990;79:161-5.
15. Van SJ. Interleukin-6: An overview. Ann Rev Immunol 1990;8:253-78.
16. Butler J, Chong GL, Baigrie RJ, et al. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. Ann Thorac Surg 1992;53:833-8.
17. Steingerg JB, Kapelanski DP, Olson JD, et al. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:1008-16.
18. Takae K, Reiji W, Kazutoshi O, Shoya I. Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin-6 and 8 in reperfusion injury. Can J Anaesth 1993;40:1016-21.
19. Gilbert LK, Wayne S, Anthony MM, Keith AY, Lloyd HM, Mark LE. Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium. Circulation 1995;92:1866-75.
20. Engelman RM, Rousou JA, Flack III JE, et al. Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1995;60:801-4.
21. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W. Enzyme-linked immunoassay of cardiac troponin-T for the detection of acute myocardial infarction in patients. J Mol Cell Cardiol 1989;21:1349-53.
22. Katus HA, Looser S, Hallermeier K, et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin-T. Clin Chem 1992;38:386-93.

=국문초록=

연구배경: 체외순환으로 인한 전신적인 면역 및 염증반응은 다양한 장기손상과 함께 수술 후 환자의 사망률과 이환율에 영향을 미친다. 체외순환시 허혈/재관류로 인한 심근손상이 interleukin-6(IL-6)와 tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 같은 염증유발성 cytokines를 활성화시킨다고 보고되었다. 본 연구의 목적은 체외순환동안 IL-6와 TNF- α 의 혈청내 농도를 지정된 시간대별로 측정하고 동시에 심근 손상의 예민한 표식자로 알려진 troponin-T(TnT)를 함께 측정하여 변화의 정도와 서로간의 상관관계를 확인해보고, 대동맥차단시간 및 총체외순환시간과 같은 인자들과의 상관관계도 함께 규명하고자 함에 있다. **대상 및 방법:** 체외순환을 이용하여 심장수술을 받은 환자 23명을 대상으로 하여 요골동맥 카테터로부터 연속적으로 채혈을 하여 시간대별로 IL-6, TNF- α 그리고 TnT를 측정하였다. **결과:** ① IL-6, TnT- α , TnT 모두 시간대별 경과에 따라 측정된 양이 유의하게 증가하였으며($p \leq 0.05$), 특히 IL-6의 변화가 가장 예민하였다. ② IL-6는 대동맥차단시간과 매우 높은 상관관계를 나타내었으며($r=0.80, p \leq 0.05$), 총체외순환시간과도 동일한 결과를 나타내었다($r=0.79, p \leq 0.05$). ③ IL-6, TNF- α , TnT간에는 의미있는 상관관계를 보이지 않았다. **결론:** 본 연구의 결과들은 체외순환시 허혈/재관류로 인한 심근손상이 혈청 IL-6 생성증가의 원인이 되며 IL-6가 개심술시 심근손상평가의 새로운 생물학적 표식자가 될 수 있음을 보여주고 있다. 그러나 보다 많은 환자집단에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다

- 중심단어 · 1. 체외순환
2. Interleukin
3. Tumor necrosis factor