

# Preservative Effect of Leukocyte-Depleted Blood Cardioplegic Solution on Myocardium during Cardiac Surgery

Seok-Cheol Choi<sup>†</sup>

Department of Clinical Laboratory Science College of Health Science, Catholic University of Pusan, Pusan 609-757, Korea

The present study was prospectively designed to assess the clinical effect of leukocyte-depleted blood cardioplegic solution (BCS) on myocardium during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). 30 adult patients scheduled for elective cardiac surgery were divided into control group ( $n=15$ ), which infused routine BCS, and leukocyte-depleted (LD) group ( $n=15$ ), which infused leukocyte-depleted BCS. Total and differential leukocyte counts in BCS, malondialdehyde (MDA) and troponin-T (TnT) concentrations in coronary sinus blood, and cardiac index (CI) were measured at preoperative and postoperative period. The BCS in LD group had less total leukocyte counts with neutropenia than that in control group ( $P<0.01$ ). MDA ( $3.70\pm 0.35$  vs  $5.90\pm 0.57$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $P<0.05$ ) and TnT ( $0.42\pm 0.03$  vs  $0.60\pm 0.09$   $\text{ng/mL}$ ,  $P<0.05$ ) were significantly low in LD group compared with control group, while LD group had higher CI ( $3.28\pm 0.16$   $\text{L/min/m}^2$ ,  $P<0.05$ ) than control group ( $2.69\pm 0.18$   $\text{L/min/m}^2$ ). These results suggest that leukocyte-depleted blood cardioplegic solution has a better myocardial protective effect with less generations of oxygen free radicals and ischemia/reperfusion injury.

**Key Words:** Cardiac surgery, Leukocyte-depleted blood cardioplegic solution, Malondialdehyde, Troponin-T

## 서 론

최근 심혈관 수술의 보편화에 따른 심근보호 방법의 비약적 발전에도 불구하고 심장수술시 발생한 심근손상은 수술 후 환자의 상태와 유병률을 결정하는 중요한 인자 중 하나가 된다. 심장수술시 시행하는 대동맥 교차차단(허혈상태)과 해제(재관류 상태), 즉 허혈/재관류 상황이 심근손상의 주요 공헌자가 되며 특히 체외순환으로 인해 활성화된 백혈구는 이러한 심근 재관류 손상의 가장 중요한 매개체로 인식되고 있다<sup>41,42</sup>. 활성화된 호중구는 장기의 혈관내피에 부착되어 응괴를 형성함으로써 모세혈관 폐쇄<sup>10</sup> 및 재혈류 중지현상(no-reflow phenomenon)<sup>10-12</sup>을 일으키고, 유리 산소기<sup>33,40</sup>, 단백질 분해효소, 혈관수축 물질, 강한 화학주성의 leukotriene<sup>24</sup> 등을 생성하여 수술 후 장기기능 장애에 관여한다. 따라서 심장수술시 심근보호를 위해 사용하는 혈액 심정지액 내의 백혈구를 선택적으로 제거해 준다면 백혈구 관련 염증반응과 재관류 손상을 감소시켜 줄 것으로 기대된다. 실험적 연구에 따르면, 백혈구를 제거시킨 재관류 혈액을 급성 허혈성 심근에 관류시킨 결과 심근경

색이 감소되었고<sup>7,21,23,36,42,43</sup>, 심장이식시 공여자 심장에 대한 관류<sup>9</sup>와 이식용 심장 및 폐의 장시간 보존<sup>4,38</sup>에도 백혈구 제거 혈액이 매우 유용한 것으로 보고되었다. 그러나 일부 연구는 백혈구의 제거가 임상적으로 기대할 만한 효과가 없었다고 보고한 바 있고<sup>15,25,28</sup>, 국내의 경우 이에 대한 연구 사례가 없다. 저자는 심장수술시 백혈구 제거 필터를 사용하여 여과시킨 혈액 심정지액이 심근에 미치는 영향을 조사하기 위해 전향적 연구를 시행하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상 환자

1999년 9월부터 2000년 3월까지 부산의 모대학 병원 흉부의 과에서 체외순환을 이용하여 심장수술을 시행받은 환자들 중 기왕의 특정 질환(면역계 질환, 혈액 질환)이 없고 수술 전 장기간 스테로이드성 약물을 투여하지 않은 성인 환자 30명을 연구대상으로 하였다. 연구의 목적에 따라 대상 환자들을 무작위적으로 백혈구 비제거 혈액 심정지액 사용군(이하 대조군,  $n=15$ )과 백혈구 제거 혈액 심정지액 사용군(이하 백혈구 제거군,  $n=15$ )으로 나누었는데, 두 그룹간에 특성적 차이는 없었다(Table 1).

\*논문 접수: 2000년 3월 28일  
수정재접수: 2000년 5월 12일

<sup>†</sup>별책 요청 저자: 최석철

**Table 1.** Demographic characteristics of the two groups

Characteristics	Group	
	Control group	Filter group
No. of patients	15	15
Sex (male : female)	8:7	9:6
Age (year)	49.6±5.8	51.3±4.6
Weight (kg)	65.8±6.8	63.2±4.2
BSA (m <sup>2</sup> )	1.69±0.07	1.66±0.06
Perfusion rate (L/m <sup>2</sup> /min)	2.03±0.06	2.10±0.05
Hypothermia (°C)	32.5±0.6	31.7±0.5
ACT (min)	88.5±7.2	92.1±5.6
TBT (min)	119.8±9.3	130.6±11.2

Data were expressed as mean ± standard error (SE). There was no difference in the characteristics between the two groups ( $P>0.05$ ).

Legend: BSA, body surface area; ACT, aorticcross-clamping time; TBT, total bypass time

## 2. 체외순환 및 심근보호

체외순환 시 인공심폐기는 5-head roller pump (Stockert Co., Germany)를 사용하였다. 모든 환자들에게 동일회사의 막형 산화기 (Baxter Healthcare Co., USA)와 순환회로 (GISH Co., USA)를 사용함으로써 연구결과의 오차발생을 최소화시켰다. 체외순환 시 백혈구 제거군의 경우 백혈구 제거용 필터인 Leuko-GUARD-6 (Pall Biomedical, USA)을 동맥혈 순환회로에 사용하였고 대조군의 경우 일반 동맥혈 필터 (Bentley AF-1040, Baxter Healthcare Co., USA)를 사용하였다. 체외순환시스템을 환자의 심장에 연결하기 전 heparin (3 mg/kg)을 투여하여 혈액 응고 활성시간 (activated clotting time, 이하 aCT)이 최소 450초 이상 유지되도록 하였다. 체외순환 충전액으로 신선 농축적혈구, 15% mannitol (6 ml/kg), sodium bicarbonate (1 mEq/kg), calcium chloride (0.6 g), ascorbic acid (1.0 g) 및 hartmann 용액 등을 이용하여 적혈구 용적률이 20~25% 정도 유지되게 하였다. 만일 체외순환 중 적혈구 용적률이 20% 이하로 떨어지면 신선 농축적혈구를 첨가하였다. 체외순환 종료 후 체내 잔여 heparin 중화를 위해 protamine을 수술 전 투여한 heparin양의 1.5배로 투여하여 aCT가 수술 전 수치로 회복되게 하였다. 수술시 심정지 유도 및 심근보호를 위해 혈액 심정지액을 상행 대동맥의 기시부에 주입하거나 좌우 관상동맥에 직접 주입하였으며, 냉각수를 이용한 심근의 국소 냉각법과 체표면 냉각법을 병용하였다.

## 3. 혈액 심정지액의 제조

두 그룹 모두 시판중인 중의 심정지액 1호 (중외제약 주식

회사) 100 mL에 혈액 400 mL를 첨가하여 1:4의 혈액 심정지액을 제조하였는데 대조군의 경우 일반 동맥혈 필터로 찌꺼기 입자만을 여과시킨 혈액을 사용하였고 백혈구 제거군의 경우에는 전술한 LeukoGUARD-6 필터로 백혈구를 여과시킨 혈액을 사용하였다. 심장수술동안 매 30분마다 이와 같은 방법으로 혈액 심정지액을 제조하여 각 그룹환자의 심근보호 용액으로 이용하였다.

## 4. 측정 변수

### 1) 혈액학적 변수

백혈구 제거 필터 사용에 따른 백혈구의 제거 정도를 평가하기 위해 백혈구 제거군의 심정지액 내 총 백혈구 수, 호중구 수, 임파구 수, 단구 수 등을 측정하여 대조군의 혈액 심정지액의 경우와 비교하였다. 측정회수는 각 그룹 당 3회씩으로 최초 사용 심정지액 (이하 BCS-1), 두 번째 사용 심정지액 (이하 BCS-2), 세 번째 사용 심정지액 (이하 BCS-3) 등 이었다.

### 2) 생화학적 변수

각 그룹의 심근 내 유리 산소기의 발생 정도와 심근손상 정도를 평가하기 위해 심장수술 전 환자의 우심방을 통해 역관류 심정지액 주입 카테터 (14Fr, RMI Co., America)를 관상정맥동 구에 삽입한 후 수술 전후로 각각 5 mL 정도의 관상정맥 혈액을 채취하여 malondialdehyde 농도 (이하 MDA)와 troponin-T 농도 (이하 TnT)를 측정하여 비교하였다. MDA는 상품화된 전용 kit (BIDTECH LPO-586 Assay, Oxis International Inc., America)를 구입하여 Diode Array Spectrophotometer (HP 8452A, Hewlett packard, America)로 분석하였다. TnT는 상품화된 kit TnT stat를 이용하여 생화학자동 분석기 Elecsys 2010 (Boehring Mannheim Co., Germany)으로 분석하였다.

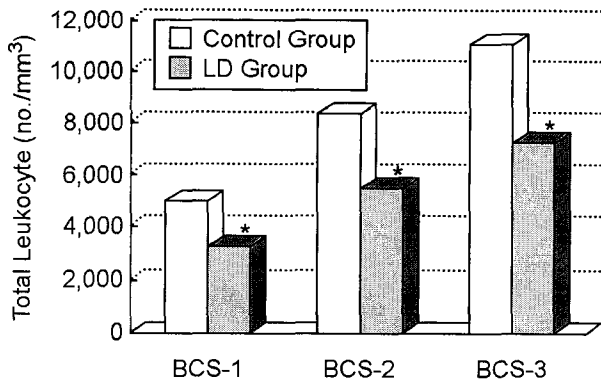
### 3) 심장지수

수술 전 환자의 내경정맥을 통해 Swan-Ganz 카테터를 심장까지 넣어 수술 전후의 심장지수를 측정하여 그룹간에 비교하였다. 심장지수 계산공식은 다음과 같다.

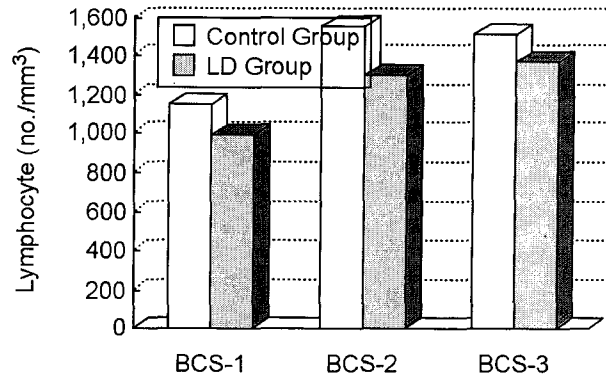
$$\text{심장지수 (L/min/m}^2\text{)} = \text{심장 박출량 (L/min)} \div \text{체표면적 (m}^2\text{)}$$

## 5. 자료의 분석 및 통계처리

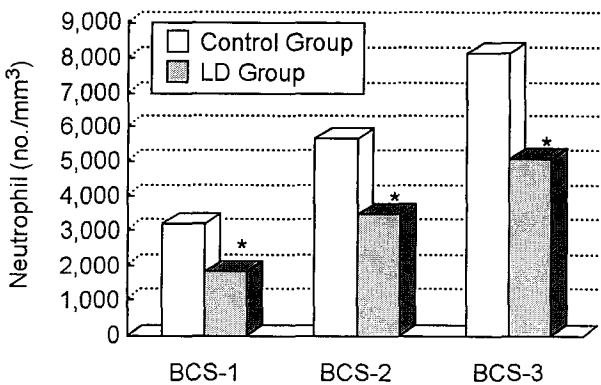
각 그룹의 연속측정 변수들 (총 백혈구 수, 호중구 수, 임파구 수, 단구 수)의 그룹 내 비교에는 반복측정 분산분석법으로 통계적 유의성을 검정하였고, 이 연속변수들과 나머지 변수들 (MDA, TnT, 심장지수)의 그룹간 비교에는 unpaired *t*-test를 사용하였다. 자료분석은 전문 통계 프로그램인 SAS를 이용하였고  $P\leq 0.05$ 일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였으며 모든 자료의 값은 평균±표준오차로 표시하였다.



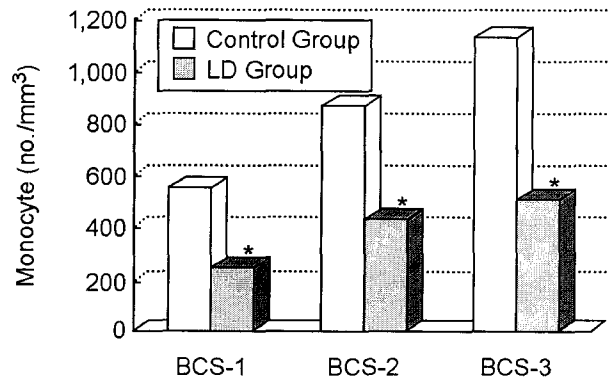
**Fig. 1.** Total leukocyte counts in blood cardioplegic solution (BCS) for myocardial protection in control and leukocyte-depleted (LD) group. The first-, second- and third-infused BSC (BCS-1, BCS-2 and BCS-3) in LD group had significantly less total leukocyte counts than those in control group (\*,  $P < 0.01$ )



**Fig. 3.** Lymphocyte counts in blood cardioplegic solution (BCS) for myocardial protection in control and LD group. There was no significance in lymphocyte counts between groups ( $P > 0.05$ ).



**Fig. 2.** Neutrophil counts in blood cardioplegic solution (BCS) for myocardial protection in control and leukocyte-depleted (LD) group. Neutrophil counts in BCS-1, BCS-2 and BCS-3 were significantly low in LD group compared with control group (\*,  $P < 0.01$ ).



**Fig. 4.** Monocyte counts in blood cardioplegic solution (BCS) for myocardial protection in control and LD group. Monocyte counts in BCS-1, BCS-2 and BCS-3 were significantly low in LD group compared with control group (\*,  $P < 0.01$ ).

## 결 과

### 1. 총 백혈구 수

대조군의 첫 번째 혈액 심정지액의 총 백혈구 수는  $5,000 \pm 472/\text{mm}^3$ , 두 번째 혈액 심정지액은  $8,300 \pm 900/\text{mm}^3$ , 세 번째 혈액 심정지액은  $11,000 \pm 1,020/\text{mm}^3$ 로 시간 경과에 따라 총 백혈구 수가 유의하게 증가하였다 ( $P < 0.05$ ). 백혈구 제거군의 총 백혈구 수는 첫 번째 혈액 심정지액이  $3,250 \pm 340/\text{mm}^3$ , 두 번째 혈액 심정지액이  $5,437 \pm 495/\text{mm}^3$ , 세 번째 혈액 심정지액이  $7,190 \pm 530/\text{mm}^3$ 로서 역시 시간 경과에 따라 증가하였다 ( $P < 0.05$ ). 그러나 그룹간의 비교에 있어 백혈구 제거군의 혈액 심정지액 내 총 백혈구 수는 대조군의 경우보다 모든 주입시기 때 매우 유의하게 낮았다 ( $P < 0.01$ ) (Fig. 1).

### 2. 호중구 수

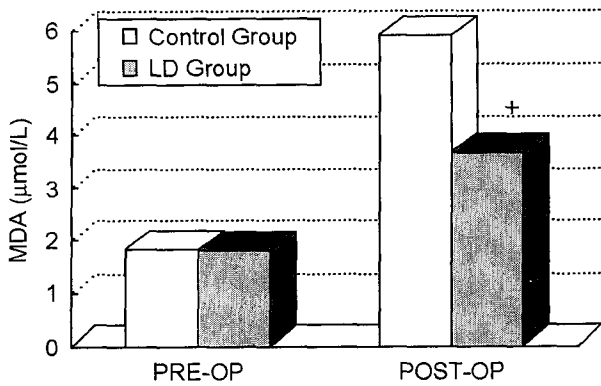
각 그룹의 혈액 심정지액 내 호중구 수 역시 총 백혈구 수와 유사한 양상으로 변화되어 시간 경과에 따라 점차 증가하였다. 그룹간의 비교에서는 백혈구 제거군의 모든 혈액 심정지액이 대조군의 경우보다 호중구 수가 유의하게 낮았다 ( $P < 0.01$ ) (Fig. 2).

### 3. 임파구 수

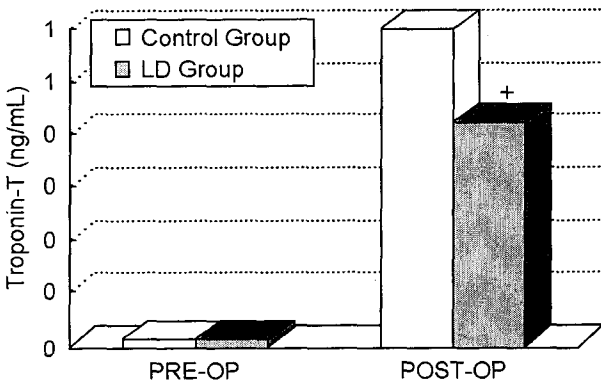
각 그룹의 혈액 심정지액 내 임파구 수는 백혈구 제거군이 대조군의 경우보다 수적으로 낮은 경향을 보였으나 통계적 유의함은 없었다 ( $P > 0.05$ ) (Fig. 3).

### 4. 단구 수

혈액 심정지액 내 단구 수는 두 그룹 모두 시간 경과에 따라 증가하였고 ( $P < 0.05$ ), 그룹간의 비교에서는 백혈구 제거군이 대



**Fig. 5.** Malondialdehyde level (MDA) in coronary sinus blood at preoperative and postoperative period (expressed as 'PRE-OP' and 'POST-OP') in control and LD group. MDA at postoperative period was significantly low in LD group compared with control group (+,  $P<0.05$ ), suggesting less productions of oxygen free radicals in the myocardium in LD group.



**Fig. 6.** Troponin-T level (TnT) in coronary sinus blood at preoperative and postoperative period (expressed as 'PRE-OP' and 'POST-OP') in control and LD group. TnT at postoperative period was significantly low in LD group compared with control group (+,  $P<0.05$ ), indicating that LD group had less myocardial injury than control group and better myocardial preservative effect of leukocyte-depleted blood cardioplegic solution.

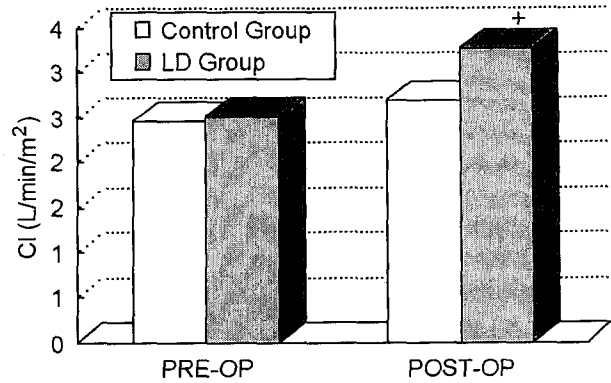
조군 보다 모든 측정시기 때 유의하게 높았다 ( $P<0.01$ ) (Fig. 4).

### 5. 생화학적 변수

수술 전 malondialdehyde 농도 (MDA)와 troponin-T 농도 (TnT) 둘 다 그룹간에 차이는 없었으나 수술 후에는 MDA ( $3.70\pm 0.35$  vs  $5.90\pm 0.57$  μmol/L)와 TnT ( $0.42\pm 0.03$  vs  $0.60\pm 0.09$  ng/mL) 둘 다 백혈구 제거군이 대조군 보다 유의하게 낮았다 ( $P<0.05$ ) (Fig. 5, Fig. 6).

### 6. 심장지수

수술 전 심장지수는 두 그룹간에 유의한 차이가 없었으나



**Fig. 7.** Cardiac index (CI) at preoperative and postoperative period (expressed as 'PRE-OP' and 'POST-OP') in control and LD group. CI at postoperative period was significantly high in LD group compared with control group (+,  $P<0.05$ ), meaning better myocardial preservative effect of leukocyte-depleted blood cardioplegic solution.

수술 후에는 백혈구 제거군 ( $3.28\pm 0.16$  L/min/m<sup>2</sup>)이 대조군 ( $2.69\pm 0.18$  L/min/m<sup>2</sup>) 보다 더 높았다 ( $P<0.05$ ) (Fig. 7).

## 고 찰

심장수술시 체외순환으로 인한 염증반응은 수술 후 합병증 발생에 깊이 관여한다. 체외순환 시 염증반응의 원인들로는 외과적 손상, 체외순환 회로에 대한 혈액의 접촉, 폐의 재관류 손상, 보체계 활성화, 혈소판의 응집 및 모세혈관의 응고, 백혈구 활성화 등을 들 수 있는데<sup>6,30</sup>, 이 중 유해성분 및 유리 산소기를 생성시키는 활성화된 백혈구가 전신 염증반응의 중요한 매개인자 혹은 주체가 된다. 주지의 사실과 같이 백혈구의 활성화는 면역학적으로 숙주방어기전의 정상적 기능이지만 특정한 상황에서 통제불능의 과도한 백혈구 활성화는 오히려 숙주의 조직 세포를 공격하는 무서운 무기가 된다. 심장수술시 활성화된 백혈구에 대한 과거의 연구경향은 약물이나 항체요법의 시도였으나 전자의 부작용과 후자의 인체적용 기능성의 의문 때문에 최근의 관심은 체외순환 시 백혈구 제거 필터를 이용하여 활성화된 백혈구를 직접 제거하는 적극적 방법에 초점이 모아지고 있다. 여러 연구자들에 의한 동물실험에서 체외순환동안 혈액으로부터 백혈구 제거는 독성 산소 유리기로 인한 폐손상과 과립 백혈구 매개 심실기능부전을 감소시켜 주는 것으로 나타났다<sup>2,4,43</sup>.

저자 역시 이러한 최근의 연구가설을 근거로 심장수술시 백혈구 제거 필터를 사용하여 만든 혈액 심정지액이 어떤 임상적 효과가 있는지 조사하게 되었다. 본 연구의 경우 체외순환 동안 혈액 심정지액 내 총 백혈구 수는 백혈구 제거군이 대조군 보다 유의하게 낮음으로써 백혈구 제거 필터가 일정 수준까지 혈액 내 백혈구를 걸러주었음을 알 수 있었고 호중구 수

역시 백혈구 제거군이 대조군 보다 훨씬 더 낮음으로써 백혈구 제거 필터에 의한 호중구의 제거에 기인한 총 백혈구 수의 저하가 시사되었다.

호중구는 매우 다양한 유해 효과를 가지고 있으며 허혈 후 산소 유리기의 생성에 주된 역할을 수행한다<sup>5,16,26</sup>. 저산소혈증이나 허혈상태 하에서 관상동맥 내피는 재관류시 호중구 결합 부위를 발현시킨다<sup>19,21,23</sup>. 이후 호중구는 관상동맥 내피에 부착되고, 부착된 호중구는 xanthine oxidase에 의한 superoxide 생성, 보체활성, leukotriene 생성과 같은 다양한 경로에 의해 활성화된다. 이렇게 활성화된 결합 호중구는 심근세포손상의 원인이 되는 경로에 관여한다. 호중구 표면상의 NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oxidase는 superoxide anions, hydroxyl radicals, hypochlorous acid를 생성한다<sup>19,32</sup>. Hypochloric은 직접적인 세포독성을 가지고 있어 백혈구의 protease를 활성화시키고 protease는 세포구조를 파괴한다. 또한 호중구는 모세혈관 폐쇄를 일으켜 심근의 원위부위로의 혈류재개를 방해한다<sup>7,12</sup>. 활성화된 호중구에 의해 생성된 산소 유리기는 심근손상을 일으켜 sarcoplasmic reticulum에 의한 calcium운반을 감소시켜 calcium-stimulated magnesium-dependent ATP activity를 유의하게 저하시킨다<sup>4,32,39</sup>. 산소 유리기의 세포손상 기전은 세포막의 인지질성분과 핵산을 과산화시키는 것으로 설명되고 있다<sup>34</sup>. 게다가 활성화된 호중구는 상당량의 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8을 생성하며 이 산물들은 염증반응의 진행에 광범위한 영향을 미친다<sup>13,14,27</sup>. 이와 같은 호중구의 병리적 효과는 비단 심장에서 뿐만 아니라 폐에서도 일어날 수 있다. 체외순환 중 활성화된 다량의 호중구가 폐순환 재개시 폐모세혈관의 내피에 부착되어 폐내 격질 (pulmonary sequestration)이 야기됨으로써 전술한 여러 기전들에 의한 폐손상 발생의 원인이 된다<sup>22,34</sup>. 따라서 본 연구에서 관찰된 백혈구 제거 필터에 의한 혈액 심정지액 내 호중구의 제거는 이러한 호중구의 유해 효과를 상당히 감소시켜 줄 것으로 판단된다. 실제 심장수술 종료시 백혈구 제거군의 경우 대조군에 비해 MDA 농도와 TnT 농도가 유의하게 낮았고, 수술 후 더 높은 심장지수를 나타냄으로써 백혈구 제거 혈액 심정지액의 임상적 유용성이 강하게 시사되었다. Malondialdehyde (MDA)는 유리 산소기에 의해 세포막의 지질성분이 과산화 될 때 방출되는 산물로서 유리 산소기 매개 세포손상의 중요한 표식자이다<sup>20,37</sup>. 그러므로 수술종료 시 심장의 관상정맥 혈액 내 MDA 농도의 증가는 바로 유리 산소기의 산화성 스트레스에 의한 심근세포막 지질과산화의 결정적 증거가 된다. 수술 후 백혈구 제거군의 상대적으로 더 낮은 MDA 농도는 백혈구 제거 필터가 유리 산소기 생성의 주요 근원지인 호중구를 제거해 줌으로써 대조군 보다 유리 산소기에 의한 허혈/재관류 심근손상이 훨씬 덜 했음을 의미하는 것이다. 수술종료 시 관상정맥 동 혈액 내 TnT 농도 역시 백혈구 제거군이 대조군 보다 유의

하게 낮음으로써 백혈구 제거 혈액 심정지액의 우수한 심근 보호 효과를 분명히 확인할 수 있었다.

한편 임파구의 경우 백혈구 제거군이 대조군 보다 수적으로 다소 낮은 경향을 보였지만 통계적 유의성은 없었다. 단구의 경우 백혈구 제거군이 의미있게 더 낮음으로써 백혈구 제거 필터가 호중구 뿐만 아니라 림프구와 단구 역시 일정하게 제거해 줄 수 있었다. 림프구와 단구가 TNF- $\alpha$  및 interleukin과 같은 염증성 cytokine을 생성할 수 있다는 사실은 이미 너무나 잘 알려져 있다. 그러므로 백혈구 제거 필터에 의한 이러한 세포들의 제거 역시 본 연구의 백혈구 제거군에서 관찰된 더 나은 연구성적에 기여했으리라 사료된다.

Ross 등<sup>31</sup>은 토끼모델을 이용한 폐이식 연구에서 백혈구 제거 혈액으로 폐를 재관류시킴으로써 폐동맥압, 폐혈관저항, 그리고 myeloperoxidase 농도의 유의한 저하가 있었다고 보고한 바 있고, 개<sup>2</sup>, 돼지<sup>39</sup>, 소<sup>29</sup> 등을 이용한 연구 역시 실험 중 혈액 내 백혈구를 제거해줌으로써 보다 우수한 심폐 보존 효과와 수술 후 기능개선을 가져다 주었다고 주장하였다. 사람을 대상으로 한 여러 임상 연구들은 체외순환 중 백혈구 제거 필터를 사용함으로써 보다 낮은 CK-MB 및 MDA 농도, 그리고 dopamine 투여량의 상대적 감소<sup>35</sup>, IL-8 생성저하<sup>18</sup>, elastase, thromboxane B<sub>2</sub>, thromboxane 2/6-keto-prostaglandin F<sub>1 $\alpha$</sub> , thrombin-antithrombin III complex, D-dimer 등의 생성저하와 catecholamine 및 nitroprusside 투여량의 감소<sup>9</sup>, 수술 후 폐의 가스 교환능의 향상<sup>17</sup>을 보고하였다. 게다가 Sawa 등<sup>37</sup>은 좌심실 비대 소견이 있는 심장수술 환자에 있어 백혈구 제거 혈액을 대동맥 교차차단 해제전의 최종 심정지액으로 사용함으로써 수술 후 MDA 농도, CK-MB 농도, 폐동맥 색기압, dopamine 요구도 등의 유의한 감소와 함께 보다 높은 자연 심박동 회복률을 보였다고 보고하였다. 이와 같은 연구보고들은 본 연구의 결과와 유사하며 체외순환 중 혈액 내 백혈구 제거의 임상적 유용성을 뒷받침하는 중요한 근거가 될 것이다.

한편, 호중구의 제거와 백혈구 필터의 사용에 관한 기존의 연구보고들이 전부 긍정적 결과만을 도출한 것은 아닌 듯 싶다. O'neill 등<sup>28</sup>은 개 실험에서 호중구 항체로 호중구를 제거하였으나 허혈/재관류 심장의 기능부전 및 부정맥이 감소되지 않았고 혈관의 비정상 기능 역시 예방되지 않았다고 보고함으로써 호중구의 병리적 역할에 의문을 제기한 바 있다. Mihaljevic 등<sup>25</sup>은 관상동맥 수술 환자를 대상으로 한 임상연구에서 백혈구 제거 필터가 백혈구 수를 유의하게 감소시켜 주지 않았고 수술 후 폐기능 역시 개선시켜 주지 않았으며 elastase 농도를 더 상승시켰다고 보고하였다. Baksas 등<sup>1</sup>과 Browning 등<sup>9</sup> 역시 백혈구 제거 필터가 백혈구 수, IL-6, myeloperoxidase, 보체활성 산물 등을 유의하게 저하시켜 주지 않았고, 백혈구 제거 심정지액이 심근의 재관류 손상을 감소시켜 주지 않았다고 주장하였다.

이와 같은 상반된 결과의 가장 주된 요인은 체외순환 중 백혈구 제거 필터 사용 및 심근보호의 방법론적 차이로 생각된다. 긍정적 결과를 보고한 여러 문헌의 연구자들은 체외순환 중 ① 백혈구 제거 필터를 동맥혈 회로에 설치하지 않고 정맥혈 회로에 설치하여 대동맥 교차차단 제거 직전부터 부분 체외순환 시 까지만 사용했으며, ② 설혹 동맥혈 회로에 설치하더라도 체외순환 전체 시기동안 계속 사용하지 않고 대동맥 교차차단 해제 직전부터 체외순환 종료 시까지 비교적 짧은 시기동안만 쓴다든지, ③ 아니면 아예 체외순환동안 쓰지 않고 종료 직후 산화기 혈액만을 백혈구 필터로 걸러 환자에게 주입하는 방식을 택하였다.

그러나 부정적 결과를 보고한 연구자들은 백혈구 필터를 동맥혈 회로에 설치하여 체외순환동안 계속해서 사용하였다. 매우 흥미로운 사실은 이들 중 Mihaljevic 등<sup>25)</sup>과 본 연구의 경우 백혈구 필터 종류와 사용 방법이 동일했음에도 불구하고 결과는 상반되었다는 점이다. 다만 본 연구와 Mihaljevic 그룹과의 차이점은 허혈성 심정지 시간과 심근보호법의 상이함이다. 본 연구의 경우 대동맥 교차차단 시간은 평균 92분이었는데 비해 그들의 경우 겨우 50분에 불과하였다. 따라서 이와 같이 짧은 시간의 체외순환동안 백혈구 제거 필터의 유용성은 충분히 검증되기 어려울 가능성이 높다. 심근보호 방식에 있어 두 연구 모두 혈액 심정지액을 동일하게 사용하였으나, 그들은 상품화된 혈액 심정지액 관류세트를 이용하였고 본 연구자의 경우 이 세트를 쓰지 않고 저자 나름대로 개발한 방식을 이용하였다. 즉 저자의 경우 심장수술 중 crystalloid 심정지액과 산화기 혈액을 약 1:4 비율로 빈 병에 혼합 제조하여 냉장보관 하였다가 필요 시 마다 사용하였다. 체외순환 시작 직후 최초 혈액 심정지액 주입 시에는 이 두 연구방법 사이에 별다른 차이가 없었으나 그 이후 심정지액의 추가 주입 때부터는 확연한 차이가 난다. 가령 본 연구의 경우 체외순환 시작 직후 첫 심정지액을 주입하면 약 10분이 경과된다. 이 시기의 산화기 내 순환혈액은 이미 백혈구 제거 필터에 의해 걸려져서 총 백혈구 수가 매우 낮은 상태이다. 이 혈액으로 미리 혈액 심정지액을 빈 병에 따로 만들어 냉장보관 하였다가 그 다음 추가 주입 시 사용함으로써 상품화된 심정지액 세트 보다 백혈구 수가 훨씬 낮은 혈액을 심정지액으로 이용 가능하므로 Mihaljevic 그룹보다 훨씬 우수한 심근보호를 제공해 줄 수 있었으리라 판단된다. 이미 전술한 몇몇 연구그룹의 경우 비록 본 연구와는 그 방법이 달랐지만 대동맥 교차차단 직전 마지막 혈액 심정지액만을 백혈구 필터로 걸러 주입함으로써 매우 만족할 만한 심근보호 결과를 얻었다고 하였다.

저자는 심장수술 시 백혈구 제거 필터를 사용하여 백혈구를 제거한 혈액 심정지액의 임상 효과를 규명하기 위해 전향적으로 실시한 연구에서 다음과 같은 결론을 얻었다. 첫째, 체외순환 시 백혈구 제거 필터는 혈액 심정지액 내 백혈구를 일정한

수준까지 제거해 줌으로써 심근의 산화성 스트레스 및 염증 반응을 완화시켜 준다. 둘째, 백혈구 제거 혈액 심정지액은 매우 우수한 심근보호 용액으로서 심장의 허혈/재관류 손상을 감소시켜 수술 후 심장기능 회복에 기여할 것이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Baksaas ST, Videm V and Molnes TE (1998): Leucocyte filtration during cardiopulmonary bypass hardly changed leucocyte counts and did not influence myeloperoxidase complement, cytokines or platelets. *Perfusion*, **13**: 429-436.
- 2) Bando K, Pillai R and Cameron DE (1990): Leucocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **99**: 873-877.
- 3) Bolling KS, Halldosson A and Allen BS (1997): Prevention of the hypoxic reoxygenation injury with the use of leukocyte-depleting filter. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **113**: 1083-1090.
- 4) Breda MA, Drinkwater DC and Laks H (1989): Prevention of reperfusion injury in the neonatal heart with leukocyte-depleted blood. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **96**: 654-665.
- 5) Browning PG, Pullan M, Jackson M and Rashid A (1999): Leucocyte-depleted cardioplegia does not reduce reperfusion injury hypothermic coronary artery bypass surgery. *Perfusion*, **14**: 371-377.
- 6) Butler, Rocker GM and Westaby S (1993): Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, **55**: 552-559.
- 7) Byrne JG, Appleyard RF and Lee CC (1992): Controlled reperfusion of the regionally ischemic myocardium with leukocyte-depleted blood reduces stunning, the no-reflow phenomenon and infarct size. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **103**: 66-72.
- 8) Byrne JG, Smith WJ, Murphy MP, Couper GS, Appleyard RF and Cohn LH (1993): Complete prevention of myocardial stunning, contracture, low-reflow, and edema after transplantation by blocking neutrophil adhesion molecules during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **104**: 1589-1596.
- 9) Chiba Y, Morioka K and Muraoka R (1998): Effects of depletion of leukocytes and platelets on cardiac dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, **65**: 107-114.
- 10) Engler R (1987): Consequences of activation and adenosine-Mediated inhibition of granulocyte during myocardial ischemia. *Federation Proc*, **46**: 2407-2412.
- 11) Engler RL, Dahlgren MD and Morris MA (1986): Role of

- leukocyte in response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs. *Am J Physiol*, **251**(Heart Circ. Physio. 2.0): H314-322.
- 12) Engler RL, Schmid-Schonbein GW and Pavalei RS (1983): Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am J Pathol*, **111**: 98-111.
  - 13) Eppinger MJ, Deeb GM, Bolling SF and Ward PA (1997): Mediators of ischemia-reperfusion injury of rat lung. *Am J Pathol*, **150**: 1773-1784.
  - 14) Eppinger MJ, Jones ML, Deeb GM, Bolling SF and Ward PA (1995): Pattern of injury and the role of neutrophils in reperfusion injury of rat lung. *J Surg Res*, **58**: 713-718.
  - 15) Fantone J and Ward P (1982): Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol*, **107**: 394-418.
  - 16) Grisham M and Mccord J (1987): Chemistry and cytotoxicity of reactive oxygen metabolites. *J Am Physiol Soc*, **7**: 1-18.
  - 17) Gu YJ, deVries AJ, Boonstra PW and van Oeveren W (1996): Leukocyte depletion results in improved lung function and reduced inflammatory response after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **112**: 494-500.
  - 18) Gu YJ, de Vries AJ, Vos P, Boonstra PW and van Oeveren W (1999): Leukocyte depletion during cardiac operation: A new approach through the venous bypass circuit. *Ann Thorac Surg*, **67**: 604-609.
  - 19) Harlan J (1985): Leukocyte-endothelial interactions. *Blood*, **65**: 513-525.
  - 20) Inken K, Morita K and Buckberg GD (1995): Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: without aortic clamping. II. Evidence for reoxygenation damage. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **110**: 1171-1181.
  - 21) Kawata H, Sawatari I and Mayer E (1992): Evidence for the role of neutrophils in reperfusion injury after cold cardioplegic ischemia in neonatal lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **103**: 908-918.
  - 22) Kharazmi A, Andersen LW, Baek L, Valerius NH, Lanb M and Rasmussen JP (1989): Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **98**: 381-385.
  - 23) Litt MR, Jeremy RW, Weisman HF, Winkelstein JA and Becker LC (1989): Neutrophil depletion limited to perfusion reduces myocardial infarct size after 90 minutes of ischemia. *Circulation*, **80**: 1816-1827.
  - 24) Lucchesi BR and Mullane KM (1986): Leukocytes and ischemia-induced myocardial injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **26**: 201-224.
  - 25) Mihaljevic T, Tonz M and von Segesser LK (1995): The influence of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **109**: 1138-1145.
  - 26) Mullane K, Read N, Salmon J and Moncada S (1983): Role of leukocyte in acute myocardial infarction in anesthetized dogs: relationship to myocardial salvage by anti-inflammatory drugs. *Circ Res*, **53**: 584-591.
  - 27) Novick RJ, Gehman KE, ALi IS and Lee J (1996): Lung preservation: the importance of endothelial and alveolar type II cell integrity. *Ann Thorac Surg*, **62**: 302-314.
  - 28) O'Neill PG, Charlat ML, Michael LH, Roberts R and Bolli R (1989): Influence of neutrophil depletion on myocardial function and flow after reversible ischemia. *Am J Physiol*, **256** (Heart Circ. Physiol. 25): H341-351.
  - 29) Pillai R, Bando K and Schueler S (1990): Leukocyte depletion results in excellent heart-lung function after 12 hours of storage. *Ann Thorac Surg*, **50**: 211-214.
  - 30) Rider CS, Bonan JL, Rinder HM, Mathew J, Hines R and Smith BR (1992): Cardiopulmonary bypass induces leukocyte-platelet adhesion. *Blood*, **79**: 1201-1205.
  - 31) Ross SD, Tribble CG and Gaughen JR (1999): Reduced neutrophil infiltration protects against lung reperfusion injury after transplantation. *Ann Thorac Surg*, **67**: 1428-1434.
  - 32) Rowe G, Manson N, Caplan M and Hess M (1983): Hydrogen peroxide and hydroxyl radical mediation of activated leukocyte depression of cardiac sarcoplasmic reticulum: participation of the cyclooxygenase pathway. *Circ Res*, **53**: 584-591.
  - 33) Royston D (1990): Blood cell activation. *Sem Thorac Cardiovasc Surg*, **2**: 341-357.
  - 34) Royston D, Fleming JS, Desai JB, Westaby S and Tayler KM (1986): Increased production of peroxidation products associated with cardiac operation: evidence for free radical generation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **91**: 759-766.
  - 35) Sawa Y, Matsuda H and Shimazaki Y (1994): Evaluation of leukocyte-depleted terminal blood cardioplegic solution in patients undergoing elective and emergency coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **108**: 1125-1131.
  - 36) Sawa Y, Nakano S, Shimazaki Y, Nishimura M, Kuratani T and Matsuda H (1994): Myocardial protective effect and its mechanism of leukocyte-depleted reperfusion in neonatal rabbit hearts. *Ann Thorac Surg*, **58**: 1386-1391.
  - 37) Sawa Y, Taniguchi K and Kadoba K (1996): Leukocyte

- depletion attenuates reperfusion injury in patients with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, **93**: 1640-1646.
- 38) Schueler S, DeValeria PA and Hatanaka M (1993): Successful twenty-four hour lung preservation with donor core cooling and leukocyte depletion in an orthotopic double lung transplantation model. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **204**: 73-82.
- 39) Silverman N, Kohler J, Levitsky S, Pavel D, Fang R and Feinberg H (1984): Chronic hypoxemia depresses global ventricular function and predisposes to the depletion of high-energy phosphates during cardioplegic arrest: implications for surgical repair of cyanotic congenital heart defects. *Ann Thorac Surg*, **37**: 304-308.
- 40) Warren JS and Ward PA (1986): Review: Oxidative injury to the vascular endothelium. *Am J Med Sci*, **292**: 97-103.
- 41) Weiss SJ (1989): Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med*, **320**: 365-376.
- 42) Westlin and Mullane KM (1989): Alleviation of myocardial stunning by leukocyte and platelet depletion. *Circulation*, **80**: 1828-1836.
- 43) Wilson IC, Gardner IJ, DiNatale JM, Gillinov AM, Curtis WE and Cameron DE (1993): Temporary leukocyte depletion reduces ventricular dysfunction during prolonged postischemic reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **106**: 805-810.
-