

히스티딘을 함유한 결정성 심정지액(Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate solution)과 혈성 심정지액을 사용한 선천성 심기형 환자에서의 심근보호 효과에 대한 전향적 비교연구

이 철* · 김 용 진*

A Prospective Clinical Trial of Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution in Congenital Heart Surgery

Cheul Lee, M.D.*, Yong Jin Kim, M.D.*

Background: There are still debates in the literature on the relative benefits of blood cardioplegia and crystalloid cardioplegia in pediatric cardiac surgery. We performed a clinical trial to compare the myocardial protective effect between HTK solution and blood cardioplegic solution in congenital heart surgery. **Material and Method:** 15 patients who underwent HTK solution cardioplegia (group 1) and 15 patients who underwent blood cardioplegia (group 2) were included in this study. Preoperative and postoperative serial serum cardiac enzyme levels (troponin I, CK-MB, LDH) were measured in all patients. Clinical data were analyzed and compared between the two groups. **Result:** There were no differences in age and body weight between the two groups. Operative diagnosis included ventricular septal defect (VSD, n=4), atrial septal defect (ASD, n=1), tetralogy of Fallot (TOF, n=4), and other complex heart diseases (n=6) in group 1, VSD (n=7), ASD (n=5), and TOF (n=3) in group 2. Cardiopulmonary bypass times were 99.1 ± 48.1 minutes in group 1, and 69.3 ± 27.3 minutes in group 2 ($p=0.02$). Aortic clamping times were 52.1 ± 23.6 minutes in group 1, and 37.9 ± 20.5 minutes in group 2 ($p=0.07$). There was no mortality and spontaneous defibrillation was possible in all patients. No differences were observed in the serial enzyme levels between the two groups. There were no differences in the duration of inotropic support and ventilator time between the two groups. **Conclusion:** HTK solution provided comparable myocardial protection compared with blood cardioplegic solution. A single high dose of HTK solution may be safely and conveniently used for an extended periods as well in congenital heart surgery.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2003;36:483-488)

Key words: 1. Cardioplegic solutions
2. Myocardial protection

서 론

혈성 심정지액(blood cardioplegic solution)은 탁월한 산소

운반 능력 및 완충 능력 등의 장점으로 인하여 널리 사용되고 있으며 소아에서의 선천성 심질환 수술에도 널리 사용되고 있다. 주로 유럽 지역에서 장기 보존액이나 심정

*서울대학교병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine

† 본 논문은 제34차 대한흉부외과 추계학술대회에서 발표되었음.

논문접수일 : 2003년 3월 4일, 심사통과일 : 2003년 6월 16일

책임저자 : 김용진 (110-744) 서울시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교병원 흉부외과

(Tel) 02-760-3482, (Fax) 02-764-3664, E-mail: kyj@plaza.snu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

Table 1. Clinical characteristics

Variables	HTK	Blood	p-value
Patients (n)	15	15	
Age (months)	15 (1~216)	13 (1~34)	0.74
Body weight (kg)	7.7 (3.9~49.0)	8.4 (4.0~16.0)	0.77
BSA (m ²)	0.39 (0.23~1.38)	0.40 (0.23~0.65)	0.66

Table 2. Diagnosis of the patients

Diagnosis	HTK	Blood
VSD	4	7
ASD	1	5
TOF	4	3
D-TGA + VSD + LVOTO	1	0
DIRV + DORV + PS	1	0
TOF + PA	1	0
MS	1	0
DORV	1	0
Supravalvar AS	1	0
Total	15	15

AS, aortic stenosis; ASD, atrial septal defect; DIRV, double inlet right ventricle; DORV, double outlet right ventricle; LVOTO, left ventricular outflow tract obstruction; MS, mitral stenosis; PA, pulmonary atresia; PS, pulmonary stenosis; TGA, transposition of great arteries; TOF, tetralogy of Fallot; VSD, ventricular septal defect.

지액으로 사용되고 있는 histidine-tryptophan-ketoglutarate 용액(HTK 용액)은 그 사용이 혈성 심정지액에 비하여 간편하고, 함유된 다량의 히스티딘으로 인한 탁월한 완충 능력을 지니고 있어, 심정지 유도시 한번의 다량 주입으로 최대 2~3시간 동안의 심근 허혈 상태를 가능하게 하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 성인에서의 후천성 심질환 수술 시 혈성 심정지액과 HTK 용액에 대한 비교 연구는 일부 보고된 바가 있으나²⁾ 소아 연령군에서의 선천성 심질환 수술시 두 가지 심정지액에 대한 비교 연구는 거의 전무한 상태이다. 본 연구에서는 소아 연령군에서의 선천성 심질환 수술 시 HTK 용액과 혈성 심정지액의 심근보호 효과를 비교해보고자 하였다.

Table 3. Composition of HTK solution (Custodiol®)

Sodium (mmol/L)	15
Potassium (mmol/L)	10
Magnesium (mmol/L)	4
Calcium (mmol/L)	0.01
Chloride (mmol/L)	50
Mannitol (mmol/L)	30
Histidine (mmol/L)	198
Tryptophan (mmol/L)	2
Ketoglutarate (mmol/L)	1
pH	7.02~7.20
Osmolality (mosm/L)	310

대상 및 방법

2002년 8월부터 2002년 9월 사이에 서울대학교병원 어린이병원에서 수술을 시행 받은 선천성 심기형 환자 30명 중 HTK 용액을 사용한 15명(1군)의 환자와 혈성 심정지액을 사용한 15명(2군)을 대상으로 하였다. 두 군의 연령, 체중, 체표면적 등의 유의한 차이는 없었다(Table 1). 수술 진단은 Table 2에 요약하였다.

심정지액은 혈성 심정지액을 사용한 환자군에서는 본원에서 제작하여 사용 중인 4°C의 결정성 심정지액을 산화기 내의 혈액과 1 : 1로 섞어서 대동맥 근위부 도관을 통해 30 ml/kg의 용량으로 주입하고 재주입 시는 약 20분 간격으로 같은 요령으로 혈액과 섞어서 사용하였다. 주입 압력은 대동맥 기시부 압력으로 약 30~40 mmHg로 유지하였다. HTK 용액은 상용화되어 있는 Custodiol® 용액(Table 3)을 5~8°C로 냉각하여 정수압에 의하여 40~50 ml/kg의 용량으로 6~8분 동안 심정지 유도시 일회만 주입하였다. 관상정맥동(coronary sinus)으로 환류되는 다량의 HTK 용액은 심폐기로 환류되지 않도록 우심방 절개 후 벽에 부착된 흡인장치(wall sucker)를 이용하여 흡인하였다.

두 가지 심정지액의 심근보호 효과를 비교하기 위하여 혈중 심근효소들의 농도를 측정하고 임상적 지표들을 전향적으로 수집하였다. 혈중 심근효소는 troponin I, CK-MB, 그리고 LDH를 모든 환자들에게서 술 전, 수술 직후, 술 후 1일째, 술 후 2일째 측정하였으며, 임상적 지표로는 대동맥 겸자 제거 후 자발적 제세동(spontaneous defibrillation) 여부, 술 후 부정맥 발생 여부, 강심제 사용 시간, 인공 호

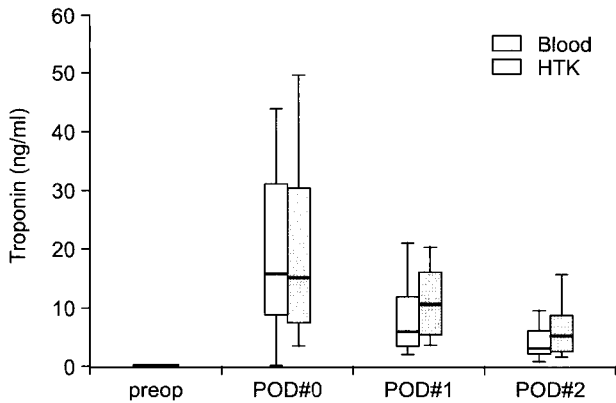


Fig. 1. Postoperative changes of troponin I. Error bar, range; Box, interquartile difference; Horizontal line, median value.

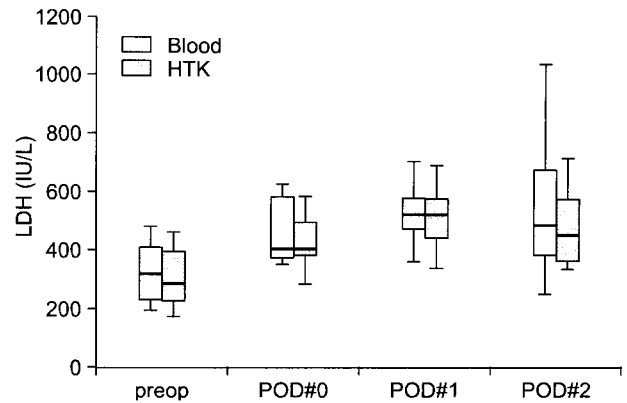


Fig. 3. Postoperative changes of LDH. Error bar, range; Box, interquartile difference; Horizontal line, median value.

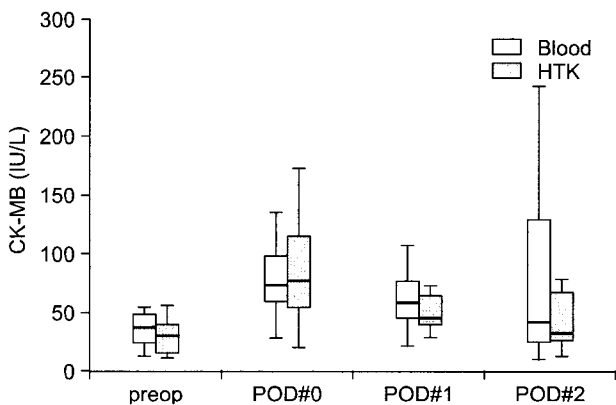


Fig. 2. Postoperative changes of CK-MB. Error bar, range; box, interquartile difference; Horizontal line, median value.

다. 수술 사망은 두 군 모두에서 없었다.

술 후 2일 동안 측정된 troponin I는 양군에서 모두 수술 직후에 현저히 상승하였다가 술 후 1일째부터 감소하는 양상을 보였으며 어느 시점에서 두 군 간의 통계적 차이는 없었다(술 전, POD#0, POD#1, POD#2의 p-value=0.18, 0.90, 0.15, 0.29)(Fig. 1). CK-MB 또한 양군에서 모두 수술 직후에 현저히 상승하였다가 술 후 1일째부터 감소하는 양상을 보였으며 어느 시점에서 두 군 간의 통계적 차이는 없었다(술 전, POD#0, POD#1, POD#2의 p-value=0.29, 0.62, 0.38, 0.88)(Fig. 2). LDH 수치는 양군에서 모두 술 후 1일째까지 증가하였다가 술 후 2일째부터 서서히 감소하는 양상을 보였으며 역시 어느 시점에서 두 군 간의 통계적 차이는 없었다(술 전, POD#0, POD#1, POD#2의 p-value=0.31, 0.87, 0.71, 0.38)(Fig. 3).

두 군 모두에서 술 후 부정맥 발생은 관찰되지 않았다. 술 후 강심제 사용 시간은 1군이 48.0±92.7시간, 2군이 22.9±41.9시간으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.052). 인공호흡기 거치 시간은 1군이 73.6±186.7시간, 2군이 32.9±46.8시간으로 역시 두 군 간에 통계적인 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

흡기 거치 시간 등을 비교, 분석하였다.

통계적 분석은 SPSS (SPSS for Windows 10.0, SPSS Inc.)를 이용하였다. 평균값에 대한 표시는 평균±표준편차 혹은 중위수(최소값~최대값)로 하였고, 평균치의 비교를 위해서는 Mann-Whitney test를 사용하였으며 p<0.05를 통계적 유의수준으로 하였다.

결 과

체외순환 시간은 1군이 99.1±48.1 (59~235)분, 2군이 69.3±27.3 (41~143)분이었고(p=0.02), 대동맥 차단 시간은 1군이 52.1±23.6 (19~95)분, 2군이 37.9±20.5 (10~80)분이었다(p=0.07). 대동맥 차단 제거 직후 자발적 제세동이 이루어지지 않았던 경우는 두 군 모두에서 발생하지 않았

고 찰

개심술 시 심근 보호를 위하여 사용하는 심정지액의 종류에 관한 연구는 현재까지도 활발히 연구되고 있는 주제이며 특히 혈성 심정지액과 결정성 심정지액의 비교는 많이 연구되었다. 그러나 혈성 심정지액과 결정성 심정지액의 상대적 우월성에 대해서는 아직까지도 적지 않은 논란

의 여지가 남아 있다.

혈성 심정지액은 이론적으로 탁월한 산소 운반 능력 및 완충 능력^{3,4)} 등의 장점으로 인하여 널리 사용되고 있으며 소아에서의 선천성 심질환 수술에도 널리 사용되고 있다. 그러나 결정성 심정지액에 비하여 그 주입 방법이 다소 복잡하고 실제로 심근 보호에 가장 중요한 것은 빠른 심정지 및 저온법이라는 점을 감안할 때 혈성 심정지액의 우월성에 대하여 의문을 제기하는 의견들도 있다.

Bretschneider 등에 의해 개발되어 주로 유럽 지역에서 개심술 시 심정지액이나 심장을 포함한 장기 이식 시의 관류 및 보존액으로 널리 사용되고 있는 HTK 용액은 결정성 심정지액의 한 종류이다. 현재 사용되고 있는 심정지액들은 그 구성에 따라 크게 세포외액의 구성에 기본을 둔 용액과 세포내액의 구성에 기본을 둔 용액의 두가지로 분류할 수 있는데, HTK 용액은 세포내 전해질 구성에 그 기본을 두고 있으면서 히스티딘(histidine), 트립토판(tryptophan), 키토글루타레이트(ketoglutarate), 만니톨(mannitol) 등의 몇 가지 성분들이 추가되어 독특한 심근보호 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 우선 강력한 생물학적 완충제(buffer)인 다량의 히스티딘이 함유되어 있어 심근 허혈 동안 축적되는 대사산물들에 의하여 야기되는 산증(acidosis)을 교정해 준다⁵⁾. 심근 허혈 동안의 심근 세포는 국소적인 산증에 취약하며, 그 결과로 글리코젠(glycogen)과 ATP 함유량은 급속히 감소하게 된다. 히스티딘의 이러한 완충 작용은 혐기성 에너지 생산(anaerobic energy production)을 증가시켜 고에너지 인산염(energy-rich phosphates)의 양을 안정화시킴으로써⁶⁾ 성공적인 재관류(reperfusion)를 가능하게 한다고 알려져 있다⁷⁾. 키토글루타레이트는 대사기질로서 재관류 동안의 ATP의 생산을 개선시키고 트립토판은 세포막의 안정화에 기여하며, 만니톨은 허혈 손상으로 인한 심근세포의 부종을 감소시킨다⁸⁾. 이러한 기전으로 인하여 HTK 용액은 심근 허혈 동안 에너지를 유지시키며 세포외액을 완충하고 세포막의 삼투 조절능력(osmotic regulation)을 유지시키게 된다.

결정성 심정지액으로서 HTK 용액은 혈성 심정지액과 비교하여 몇 가지 장점을 가지고 있다. 첫째, 반복적인 재주입이 필요없이 심정지 유도 시 다량의 일회 주입으로 장시간의 심근 허혈 상태를 가능하게 하는 것으로 알려져 있다. 따라서 수술 도중 심정지액의 주입을 위한 수술의 중단을 피할 수 있다. 대개 2~3시간까지의 심근 허혈이 가능하다고 알려져 있으며^{1,9)}, 본 연구에서도 일회 주입으로 최장 95분의 대동맥 차단이 가능하였다. 둘째, 심폐기

내에 별도의 주입 회로를 준비해야 하는 혈성 심정지액에 비하여 그 주입 방법이 비교적 간단하다. 별도의 주입 회로가 필요없이 정수압에 의하여 주입시키게 된다. 정수압은 HTK 용액이 담겨진 수액병의 높이를 조절함으로써 변화시키는데, 처음 약 1분간은 빠른 심정지의 유도를 위하여 관류압 약 100 mmHg에 해당하는 심장에서 약 140 cm 높이에서 주입하고 심정지 후에는 50~70 cm 정도의 높이로 낮추어 관류압이 약 40~50 mmHg가 되도록 한다. 총 주입시간은 균질 평형 상태에 도달하게 하기 위하여 6~8분으로 하게 된다. 셋째, 혈액을 사용하지 않으므로 깨끗한 수술 시야를 확보할 수 있다.

혈성 심정지액과 결정성 심정지액에 대한 많은 비교 연구들이 있었으나 그 상대적 우월성에 대해서는 아직까지도 논란의 여지가 남아 있으며, 소아 연령군에서의 선천성 심질환의 경우에는 더욱 그러하다. Sakata 등²⁾은 성인에서의 승모판 치환술 시 HTK 용액이 혈성 심정지액보다 더 우수한 심근보호 효과를 보였다고 보고하였다. 소아 연령군에서의 선천성 심질환 수술 시 혈성 심정지액과 결정성 심정지액에 대한 비교 연구는 많이 시행되었으나¹⁰⁻¹³⁾ HTK 용액과 혈성 심정지액에 대한 비교 연구는 거의 전무한 상태이다.

본 연구에서는 HTK 용액을 사용한 군과 혈성 심정지액을 사용한 군 사이에 심근에 매우 특이한 것으로 알려져 있는 troponin I를 포함한 술 후 심근 효소들의 유의한 차이가 없음을 확인할 수 있었다. HTK 용액을 사용한 군에서 강심제 사용 시간 및 인공 호흡기 거치 시간이 긴 경향을 보이기는 하였으나 통계적인 유의성은 없었으며, 이는 HTK 용액을 사용한 군에서 복잡 심기형을 가진 환자들이 많아 심정지액의 종류보다는 원인 질환의 영향이 더 큰 것으로 생각되었다.

향후 소아 연령군에서의 선천성 심질환 수술 시 HTK 용액을 안전하게 계속적으로 사용하기 위해서는 혈성 심정지액 혹은 다른 종류의 결정성 심정지액과의 무작위 전향적 비교 연구가 필요할 것으로 사료되며, 일회의 주입으로 가능한 안전한 심근 허혈 시간에 대한 연구도 필요 하리라고 생각한다.

결 론

HTK 용액은 결정성 심정지액이 가지는 사용의 용이함, 깨끗한 수술시야의 확보와 같은 장점 외에 완충제로서 다량의 히스티딘이 포함되어 있어 대동맥 차단시간이 긴 경

우 주기적으로 심정지액을 투여해야 하는 번거로움을 피할 수 있는 장점을 가지고 있다. 본 연구에서는 현재 널리 사용되고 있는 혈성 심정지액과 비교하여 심근보호 효과의 유의한 차이가 없음을 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Bretschneider HJ. *Myocardial protection*. Thorac Cardiovasc Surg 1980;28:295-302.
2. Sakata J, Morishita K, Ito T, Koshino T, Kazui T, Abe T. *Comparison of clinical outcome between histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and cold blood cardioplegic solution in mitral valve replacement*. J Card Surg 1998;13:43-7.
3. Buckberg GD. *Update on current techniques of myocardial protection*. Ann Thorac Surg 1995;60:805-14.
4. Caputo M, Ascione R, Angelini GD, Suleiman MS, Bryan AJ. *The end of the cold era: from intermittent cold to intermittent warm blood cardioplegia*. Eur J Cardiothorac Surg 1998;14:467-75.
5. Hendry PJ, Labow RS, Keon WJ. *A comparison of intracellular solutions for donor heart preservation*. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:667-73.
6. Pulis RP, Wu BM, Kneteman NM, Churchill TA. *Conservation of phosphorylation state of cardiac phosphofructokinase during in vitro hypothermic hypoxia*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;279:H2151-8.
7. Stringham JC, Southard JH, Hegge J, Triemstra L, Fields BL, Belzer FO. *Limitations of heart preservation by cold storage*. Transplantation 1992;53:287-94.
8. Ku K, Oku H, Alam MS, Saitoh Y, Nosaka S, Nakayama K. *Prolonged hypothermic cardiac storage with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution*. Transplantation 1997;64: 971-8.
9. Bretschneider HJ, Hubner G, Knoll D, et al. *Myocardial resistance and tolerance to ischemia: Physiological and biochemical basis*. J Cardiovasc Surg 1975;16:241-60.
10. Young JN, Choy IO, Silva NK, Obayashi DY, Barkan HE. *Antegrade cold blood cardioplegia is not demonstrably advantageous over cold crystalloid cardioplegia in surgery for congenital heart disease*. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114:1002-9.
11. Caputo M, Modi P, Imura H, et al. *Cold blood versus cold crystalloid cardioplegia for repair of ventricular septal defects in pediatric heart surgery: a randomized controlled trial*. Ann Thorac Surg 2002;74:530-5.
12. 이정렬, 김용진. 소아 연령군에서의 냉각-산소화-희석-혈심정지액을 이용한 심근 보호에 대한 임상적 고찰. 대흉외지 1992;25:211-9.
13. 김용진, 김영태. Crystalloid cardioplegic solution과 blood cardioplegic solution을 사용 한 선천성 심기형 환자에서의 술 후 심기능 평가에 대한 비교연구. 대흉외지 1994;27:815-23.

=국문 초록=

배경: 소아에서 사용되는 혈성 심정지액 혹은 결정성 심정지액의 심근보호 효과의 상대적 우월성에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 있다. 본 연구에서는 소아에서 히스티딘을 함유한 결정성 심정지액(HTK 용액)과 혈성 심정지액의 심근보호 효과를 비교해보고자 하였다. 대상 및 방법: HTK 용액을 사용한 15명의 환자들(1군)과 혈성 심정지액을 사용한 15명의 환자들(2군)을 대상으로 전향적인 연구를 시행하였다. 모든 환자들을 대상으로 술 전, 수술 직후, 술 후 1일째, 2일째의 혈중 심근효소들(troponin I, CK-MB, LDH)의 농도를 측정하였고 술 전, 술 중, 그리고 술 후의 임상적 자료들을 비교 분석하였다. 결과: 두 군 간에 연령, 체중, 성비 등의 차이는 없었다. 질병의 종류는 1군의 경우 심실중격결손(n=4), 심방중격결손(n=1), 팔로씨 사정증(n=4), 기타 복잡심기형(n=6) 등이었고, 2군의 경우 심실중격결손(n=7), 심방중격결손(n=5), 팔로씨 사정증(n=3) 등이었다. 체외순환 시간은 1군이 99.1 ± 48.1 분, 2군이 69.3 ± 27.3 분이었고($p=0.02$), 대동맥 차단 시간은 1군이 52.1 ± 23.6 분, 2군이 37.9 ± 20.5 분이었($p=0.07$). 대동맥 차단 제거 직후 자발적 제세동이 이루어지지 않았던 경우는 두 군 모두에서 발생하지 않았다. 두 군 모두에서 수술 사망은 없었다. 두 군 간에 수술 후 2일째까지 측정된 심근효소들의 농도의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 두 군 간에 강심제 사용시간, 인공호흡기 이탈까지의 시간의 차이는 없었다. 결론: HTK 용액은 결정성 심정지액이 가지는 사용의 용이함, 깨끗한 수술시야의 확보와 같은 장점 외에 완충제로서 다량의 히스티딘이 포함되어 있어 대동맥 차단시간이 긴 경우 주기적으로 심정지액을 투여해야 하는 번거로움을 피할 수 있는 장점을 가지고 있다. 본 연구에서는 현재 널리 사용되고 있는 혈성 심정지액과 비교하여 심근보호 효과의 유의한 차이가 없음을 확인할 수 있었다.

중심 단어 : 1. 심정지액
2. HTK 용액