

심장수술시 저체온 체외순환과 정상체온 체외순환의 전신 효과에 관한 연구

박재민* · 조용길* · 조광현* · 황윤호* · 이양행* · 윤영철* · 전희재* · 한일용* · 최석철**

The Systemic Effects of Hypothermic and Normothermic Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery

Jae Min Park, M.D.*, Yong Gil Cho, M.D.*, Kwang Hyun Cho, M.D.*, Yoon Ho Hwang, M.D.*,
Yang Haeng Lee, M.D.*, Young Chul Yoon, M.D.*, Hee Jae Jun, M.D.*,
Il Yong Han, M.D.*, Seok Cheol Choi, Ph.D.**

Background: This study was prospectively designed to determine the physiologic effects of normothermic CPB and to compare its influences with hypothermic CPB. **Material and Method:** Thirty-six adult patients scheduled for elective cardiac surgery were randomly assigned to moderate hypothermic (hypothermic group nasopharyngeal temperature 26~28°C, n=18) or normothermic (normothermic group, nasopharyngeal temperature > 35.5°C, n=18) CPB. Arterial blood samples were taken before CPB (Pre-CPB), 10 minutes after the start of CPB (CPB-10), and immediately after CPB stop (CPB-off) for determining total leukocyte counts, neuron-specific enolase (NSE), interleukin-6 (IL-6), endothelin-1 (ET-1), cortisol, troponin I (TNI), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), creatinine, blood urea nitrogen (BUN), and the pulmonary index (PI, PaO₂/FiO₂). Other parameters such as urine output, mechanical ventilating period, ICU-staying period, postoperative complications and hospitalized days were also evaluated. **Result:** Total leukocyte counts, increased rate in NSE, in IL-6 and in cortisol at CPB-10 and CPB-off were significantly higher in normothermic group than in hypothermic group. Urine output during CPB was lower in normothermic group than in hypothermic group. The duration of mechanical ventilation, ICU-stay, and hospitalization were longer in normothermic group than in hypothermic group. **Conclusion:** These findings suggested that normothermic CPB caused higher inflammatory and stress responses than hypothermic CPB during cardiac surgery using cold crystalloid cardioplegia. However, further studies with large number of cases should be carried out to validate this hypothesis.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2005;38:29-37)

Key words: 1. Cardiac surgery
2. Cardiopulmonary bypass
3. Hypothermia
4. Normothermia
5. Inflammation

*인제대학교 의과대학 부산백병원 흉부외과학교실

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

**부산가톨릭대학교 보건과학대학 임상병리학과

Department of Clinical Laboratory Science, College of Health Sciences, Catholic University of Pusan

접수일 : 2004년 7월 20일, 심사통과일 : 2004년 10월 13일

책임저자 : 조광현 (614-735) 부산광역시 부산진구 개금동 633-135번지, 부산백병원 흉부외과학교실

(Tel) 051-890-6334, (Fax) 051-891-1297, E-mail: ctsckh@inje.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

심장수술시 저체온법은 1958년 Sealy 등[1]이 체외순환과 병용하여 최초로 임상적용 사례를 보고한 이래 보편적 방법으로 오랫동안 이용되어 왔다. 전통적으로 많이 이용되고 있는 중등도 저체온(25~30°C) 체외순환은 심장수술 동안 조직의 대사율을 저하시켜 심근 및 뇌 보호 효과를 가져다준다. 그러나 최근 복미를 중심으로 한 많은 심장센터에서 '온심장수술(warm heart surgery)'을 도입하고 있는 추세이다. 정상체온 체외순환을 선호하는 연구자들[2, 3]은 37°C의 온심정지액의 사용과 함께 정상체온 체외순환의 실시로 심근기능이 보다 향상 되었다고 보고한 바 있다. 한편 또 다른 연구자[4]는 정상체온 체외순환을 실시한 환자들이 저체온 체외순환을 실시한 환자들보다 더 높은 뇌 산소 대사율 및 요구도를 나타내며 뇌졸중 발생률이 3배나 더 높았다고 주장하였다. 게다가 최근 정상체온 체외순환이 생리학적으로 뇌에 스트레스 요인이 될 수 있다는 자료와 함께[5,6] 수술 후 뇌졸중 발생률이 저체온 체외순환과 정상체온 체외순환 사이에 큰 차이가 없다는 연구보고[7]가 있다. 따라서 이 두 가지 체외순환 방법 간의 비교 연구가 절실히 요구된다.

저자들은 냉각 정질 심정지액을 이용한 심장수술 동안 정상체온 체외순환이 전신에 미치는 생리적 및 임상적 영향을 저체온 체외순환과 비교 분석하여 보다 바람직한 체외순환 기법을 확립하기 위해 전향적으로 실시하였다.

대상 및 방법

1) 대상

2002년 12월부터 2003년 8월까지 인제대학교 부산백병원 흉부외과에서 체외순환을 이용하여 심장수술을 시행하기로 예정된 성인 환자들 중 수술 전 신경 및 뇌혈관 질환, 당뇨병, 면역계 질환, 혈액 질환, 간 및 신장 질환을 가진 사람이나 부신피질호르몬 같은 약물을 장기간 투여해 온 사람을 제외한 36명의 환자들을 연구대상으로 하였다. 연구 목적에 따라 대상 환자들을 무작위로 중등도 저체온 체외순환군(이하 저체온군, n=18)과 정상체온 체외순환군(이하 정상체온군, n=18)으로 분류하였는데 양 군 간 기본 변수에는 특별한 차이는 없었다(Table 1).

2) 체외순환

체외순환 시 인공 심폐기는 비박동성 5-head roller pump

Table 1. Demographic characteristics in study population

Characteristics	Groups	
	Hypothermic group	Normothermic group
No. of patient	18	18
Sex (male : female)	10 : 8	11 : 7
Age (year)	51.53±3.16	52.47±3.35
Weight (kg)	63.53±3.86	60.81±3.02
BSA (m ²)	1.68±0.07	1.61±0.05
Perfusion rate (L/min/m ²)	2.20±0.0	2.20±0.0
NT (°C)	27.50±0.06	36.00±0.03*
ACCT (min)	87.73±2.74	87.00±2.05
TBT (min)	114.67±6.30	116.40±6.82

Data are expressed as mean±standard error (SE). There were no significant difference in the characteristics between the two groups (p>0.05), excepting NT. *p<0.0001 (compared to the hypothermic group). BSA=Body surface area; NT=Nasopharyngeal temperature during cardiopulmonary bypass; ACCT=Aortic cross-clamping time; TBT=Total bypass time.

(Stokert Co., Germany)를 사용하였다. 모든 환자들에게 동일 회사의 막형 산화기(Baxter Healthcare Co., Amstrong avenue, Irvine, California, USA), 동맥혈 필터, 순환회로(GISH Co., Santamargarina, California, USA)를 사용함으로써 연구결과의 오차발생을 최소화하였다. 체외순환 회로를 환자의 심장에 연결하기 전에 heparin (3 mg/kg)을 투여하여 혈액활성 응고시간이 최소 480초 이상 유지되도록 하였다. 인공 심폐기 충전액으로 Hartmann 용액, 15% mannitol (6 mL/kg), sodium bicarbonate (1 meq/kg), calcium chloride (0.6 g), ascorbic acid (1 g) 등을 사용하여 적혈구 용적률이 20~25% 정도 유지되게 하였다. 체외순환 중 적혈구 용적률이 20% 이하로 떨어질 경우 신선 농축 적혈구를 첨가하였다. 수술시 심정지 유도 및 심근 보호는 양 군 모두 동일한 방법을 적용하였다. 우선 4°C 냉각 HTK (histidine-tryptophan- ketoglutarate) 심정지액을 상행 대동맥의 기시부에 주입하거나 좌우 관상 동맥에 직접 주입하였으며 냉각수를 이용한 심근의 국소 냉각법을 병용하였다. 체외순환 시작과 함께 저체온군은 비인두 온도가 26~28°C 상태로 되게 하였고 정상체온군은 비인두 온도가 가능한 35.5°C 이하로 떨어지지 않게 열교환 장치로 가온하였다. 양 군 모두 비박동성 체외순환을 적용하였고 혈류는 체온에 관계없이 2.0~2.4 L/min/m²으로 실시하였다. 체외순환 시 동맥혈액의 산 염기 평형 및 가스는 양 군 모두 온도 비보정의 α -stat 방식으로 하되

PaCO₂를 35~40 mmHg 범위로 유지시켰다. 체외순환 종료 시 양 군 간에 온도 차이가 나지 않게 저체온군의 직장 체온이 36°C가 되게 충분히 가온시켰다. 체외순환 종료 후 체내 잔여 heparin 중화를 위해 protamine을 수술 전 투여한 heparin 양의 1.5배로 투여하여 혈액활성응고 시간이 정상치로 회복되게 하였다.

3) 측정변수

(1) 총 백혈구 수: 모든 환자에게 대해 체외순환 시작 전, 체외순환 시작 후 10분, 체외순환 종료 직후의 세 시기에 요골동맥으로부터 채취한 말초혈액의 총 백혈구 수를 측정하여 양 군 간에 비교하였다.

(2) 뇌 손상 표지자: 상기의 세 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 뇌 손상 표지자인 neuron-specific enolase (NSE) 농도를 측정하여 체외순환 시작 전 수치를 100%로 하여 체외순환 10분과 체외순환 종료 시의 변화율을 백분율로 구한 뒤 양 군 간에 비교하였다. NSE 측정은 immunoradiometric assay 방법에 따라 상품화된 kit인 ELSA-NSE (CIS bio international)를 구입하여 Gamma-counter (Packard Co., USA)로 측정하였다.

(3) 염증 표지자: 상기의 세 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 염증 표지자인 interleukin-6 (IL-6)을 측정하여 체외순환 시작 전 수치를 100%로 하여 체외순환 10분과 체외순환 종료 시의 변화율을 백분율로 구한 뒤 양 군 간에 비교하였다. IL-6 농도는 EIA 방법에 따라 상품화된 분석시약인 Quantikine HS human IL-6 (R&D System, America)를 이용하여 Emax precision microplate reader (Molecular Device, USA)로 측정하였다.

(4) 혈관 표지자: 상기의 세 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 혈관반응 표지자인 endothelin-1 (ET-1)의 농도를 측정하여 양 군 간에 비교하였다. ET-1 농도는 상품화된 kit인 QuantiGlo human ET-1 (R&D System, USA)을 이용하여 Luminometer (Digena, USA) 분석장비로 측정하였다.

(5) 스트레스 표지자: 상기의 세 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 스트레스 표지자인 cortisol 농도를 측정하여 체외순환 전 수치를 100%로 하여 체외순환 10분과 체외순환 종료 직후의 변화율을 백분율로 구한 뒤 양 군 간에 비교하였다. Cortisol 농도는 RIA 방법에 따라 상품화된 kit인 Coat-A-Count Cortisol (DPC, USA)을 이용하여 Gamma-counter (Packard Co. USA) 분석장비로 측정하였다.

(6) 심장 표지자: 상기의 세 시기에 채취한 혈액을 혈청

으로 분리하여 심장 표지자인 troponin I (TNI) 농도를 측정하여 양 군 간에 비교하였다. TNI 농도는 상품화된 kit인 Cardiac Troponin I (Bayer, USA)를 사용하여 Immunology Autoanalyzer (Bayer, USA) 분석장비로 측정하였다.

(7) 생화학 표지자: 상기의 세 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 생화학 표지자인 aspartate aminotransferase (AST) 및 alanine aminotransferase (ALT) 농도를 측정하여 양 군 간에 비교하였다. AST 및 ALT 분석은 상품화된 kit인 AST 및 ALT Reagents (Bayer, USA)를 이용하여 Chemistry Autoanalyzer (Bayer, Japan) 장비로 시행하였다.

(8) 신장 표지자: 상기의 세 시기에 채취한 혈액을 혈청으로 분리하여 신장 표지자인 creatinine 및 blood urea nitrogen (BUN)의 농도를 측정하여 양 군 간에 비교하였다. Creatinine과 BUN은 각각의 분석 kit를 이용하여 Chemistry Autoanalyzer (Bayer, Japan) 장비로 분석하였다.

(9) 기타 변수: 수술 동안의 소변 배출량(mL/hr), 수술 후 폐지수(PaO₂/FiO₂), 기계호흡 보조시간, 중환자실 치료 기간, 합병증, 재원 일수 등을 함께 조사하여 양 군 간에 비교 평가하였다.

4) 자료의 분석 및 통계처리

각 군 내의 연속 측정 변수들(총백혈구 수, 뇌 손상 표지자, 염증 표지자, 혈관 표지자, 스트레스 표지자, 심장 표지자, 생화학 표지자, 신장 표지자)은 반복측정 분산 분석법으로 통계적 검정을 하였다. 양 군 간의 비교는 우선 각 군의 자료들이 정규분포를 하는지를 검정한 뒤 정규분포를 따를 시 모수 검정법의 하나인 unpaired t-test로 군 간 차이를 검정하였다. 자료분석은 전문 통계 프로그램인 SAS를 이용하였고 p≤0.05일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였으며 가능한 모든 자료의 값은 평균±표준 오차로 표시하였다.

결 과

1) 총 백혈구 수의 변화

총 백혈구 수는 양 군 모두 체외순환 전(기준치)에 비해 체외순환 시작 10분 때 감소하였고 체외순환 종료 시 유의하게 증가하였다. 군 간의 비교에 있어 기준치는 차이가 없었으나 체외순환 시작 10분(4,298±46/mm³ vs 2,278±35/mm³, p=0.0045)과 체외순환 종료 시(9,913±73/mm³ vs 7,512±47/mm³, p=0.02) 두 시기 모두 정상체온군이 저체온군보다 유의하게 더 높았다(Fig. 1).

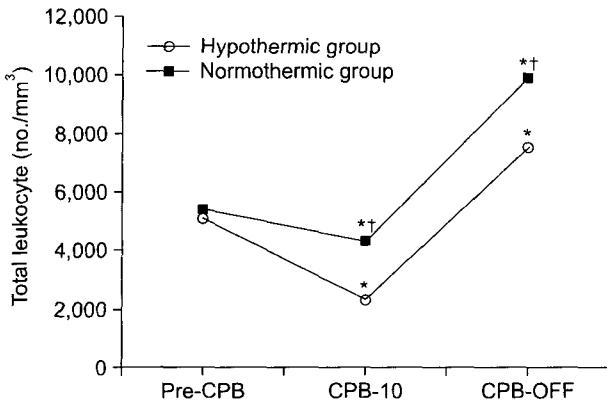


Fig. 1. Total leukocyte counts in the hypothermic and normothermic groups during the three phases of the operation ([†]p<0.05 when compared with the each Pre-CPB value). Total leukocyte counts at the CPB-10 and CPB-OFF were significantly higher in the normothermic group than in the hypothermic group (*p<0.05 when compared with the hypothermic group). CPB-10=10 minutes after the start of CPB, a steady-state CPB; CPB-OFF=immediately after CPB stop.

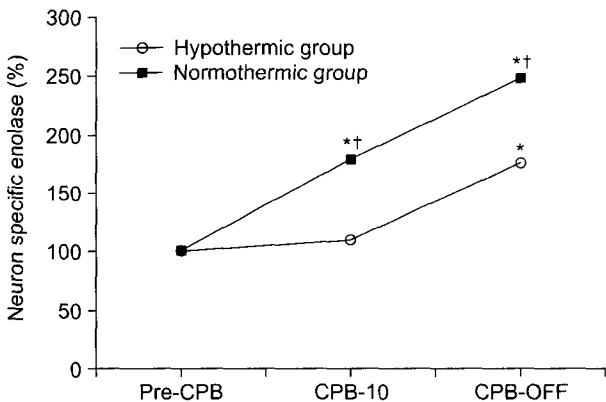


Fig. 2. Increased rate of neuron-specific enolase(NSE) in the hypothermic and normothermic groups during the three phases of the operation ([†]p<0.05 when compared with the each Pre-CPB value). Increased rate of NSE at the CPB-10 and CPB-OFF were significantly higher in the normothermic group than in the hypothermic group (*p<0.05 when compared with the hypothermic group).

2) 뇌 손상 표지자의 증가율

NSE는 저체온군의 경우 체외순환 시작 10분 때(109.76 ± 3.60%)는 체외순환 전(100%)과 차이가 없었으나 체외순환 종료 시(176.27 ± 4.50%, p=0.02)에는 유의하게 증가되

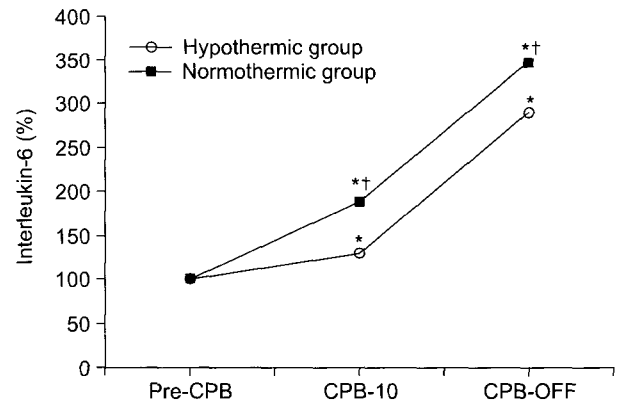


Fig. 3. Increased rate of interleukin-6(IL-6) in the hypothermic and normothermic groups during the three phases of the operation ([†]p<0.05 when compared with the each Pre-CPB value). Increased rate of IL-6 at the CPB-10 and CPB-OFF were significantly higher in the normothermic group than in the hypothermic group (*p<0.05 when compared with the hypothermic group).

었다. 그러나 정상체온군은 체외순환 시작 10분 때(179.14 ± 5.72%, p=0.02)와 체외순환 종료 시(248.47 ± 5.16%, p=0.01) 두 시기 모두 체외순환 전(100%) 보다 유의하게 높았다. 양 군 간의 비교에서 체외순환 시작 10분(179.14 ± 5.72%, vs 109.76 ± 3.60%, p=0.03)과 체외순환 종료 시(248.47 ± 5.16% vs 176.27 ± 4.50%, p=0.01) 모두 정상체온군이 저체온군보다 NSE 증가율이 유의하게 더 높았다(Fig. 2).

3) 염증 표지자의 증가율

염증표지자인 IL-6는 양 군 모두 체외순환 시작 10분과 체외순환 종료 시 유의한 비율로 증가되었다. 두 군 간의 비교에서 IL-6의 증가율은 체외순환 시작 10분(189.23 ± 3.05% vs 129.43 ± 2.92%, p=0.03)과 체외순환 종료 시(347.69 ± 7.46% vs 290.64 ± 5.73%, p=0.03) 두 시기 모두 정상체온군이 저체온군보다 유의하게 더 높았다(Fig. 3).

4) 혈관 표지자

혈관 표지자인 ET-1은 양 군 모두 체외순환 전에 비해 체외순환 종료 시 유의하게 증가되었다. 그러나 양 군 간의 비교에서는 어떤 시기에도 유의한 차이가 없었다(p=0.12, p=0.89, Fig. 4).

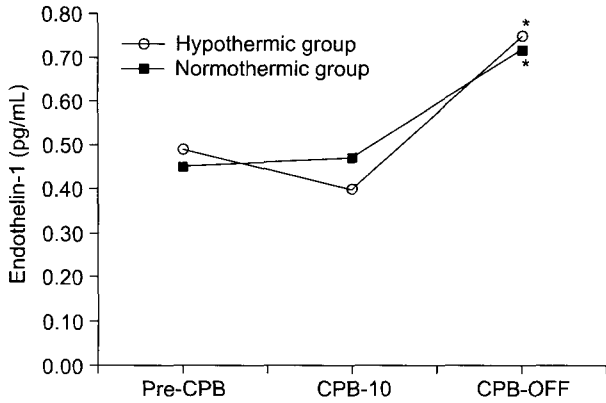


Fig. 4. Endothelin-1 (ET-1) levels in the hypothermic and normothermic groups during the three phases of the operation (* $p < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value). There were no significant differences between the two groups at any sampling time.

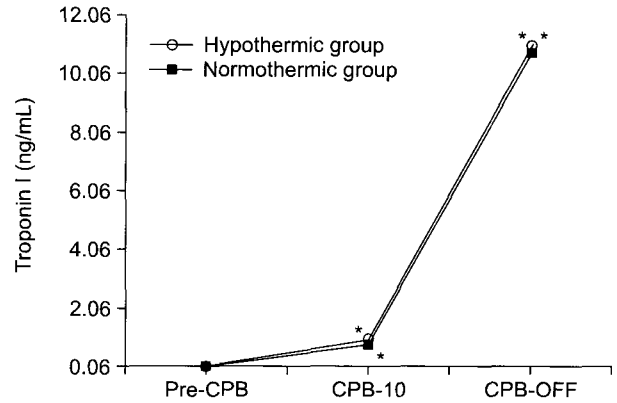


Fig. 6. Troponin I (TNI) levels in the hypothermic and normothermic groups during the three phases of the operation (* $p < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value). There were no significant differences between the two groups at any sampling time.

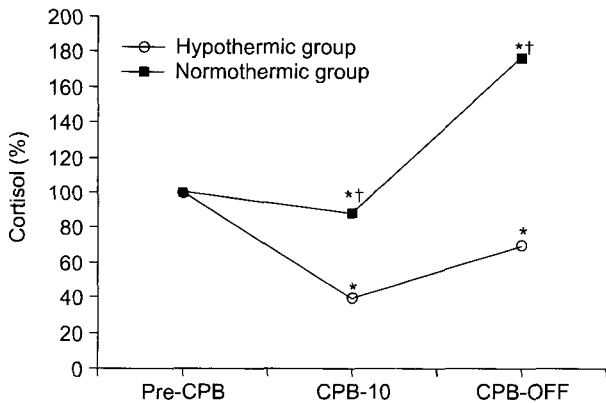


Fig. 5. Increased rate of cortisol in the hypothermic and normothermic groups during the three phases of the operation ($^{\dagger}p < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value). Increased rate of cortisol at the CPB-10 and CPB-OFF were significantly higher in the normothermic group than in the hypothermic group (* $p < 0.05$ when compared with the hypothermic group).

5) 스트레스 표지자의 증가율

스트레스 표지자인 cortisol은 저체온군의 경우 체외순환 시작 10분($39.25 \pm 2.07\%$, $p=0.02$)과 체외순환종료 시($70.00 \pm 3.14\%$, $p=0.04$) 모두 체외순환 전(100%) 보다 유의하게 감소하였다. 정상체온군의 경우 체외순환 10분 때($88.26 \pm 2.81\%$, $p=0.05$)는 체외순환 전보다 약간 감소하였으나 체외순환종료 시($176.95 \pm 3.62\%$, $p=0.01$)에는 오히려 증가하였다. 군 간의 비교에서 cortisol의 증가율은 체외순환 10분($88.26 \pm$

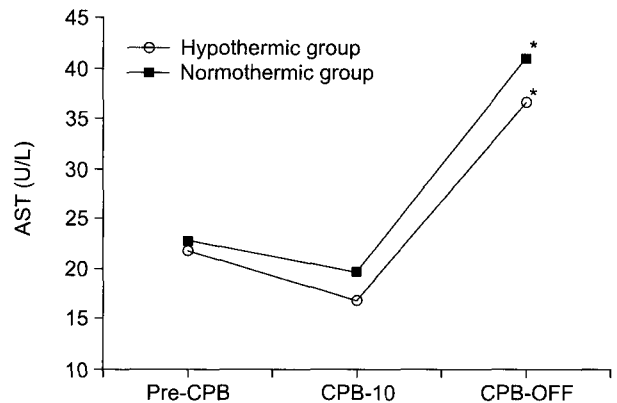


Fig. 7. Aspartate aminotransferase(AST) levels in the hypothermic and normothermic groups during the three phases of the operation (* $p < 0.05$ when compared with the each Pre-CPB value). There were no significant differences between the two groups at any sampling time.

2.81% vs $39.25 \pm 2.07\%$, $p=0.02$)과 체외순환종료 시($176.95 \pm 3.62\%$ vs $70.00 \pm 3.14\%$, $p=0.01$) 둘 다 시기 모두 정상체온군이 저체온군보다 유의하게 더 높았다(Fig. 5).

6) 심장 표지자

심장 표지자인 TNI는 양 군 모두 체외순환 10분과 체외순환종료 두 시기 때 체외순환 전보다 유의하게 증가하였다. 그러나 양 군 간에는 어떤 시기에도 유의한 차이가 없었다($p=0.83$, $p=0.91$, Fig. 6).

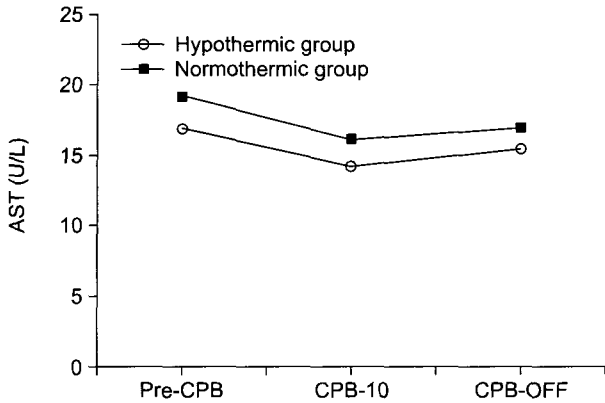


Fig. 8. Alanine aminotransferase (ALT) levels in the hypothermic and normothermic groups during the three phases of the operation. There were no significant differences between the two groups at any sampling time.

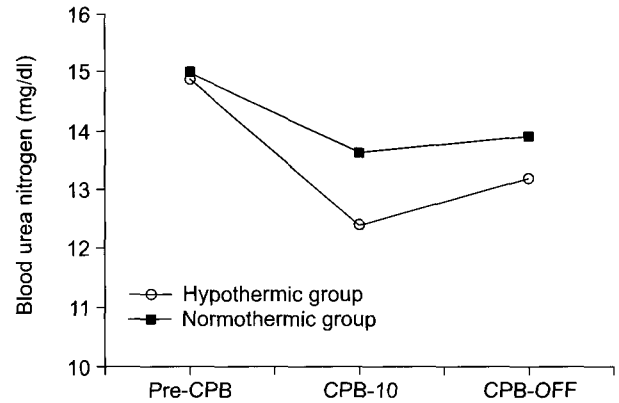


Fig. 10. Blood urea nitrogen levels in the hypothermic and normothermic groups during the three phases of the operation. There were no significant differences between the two groups at any sampling time.

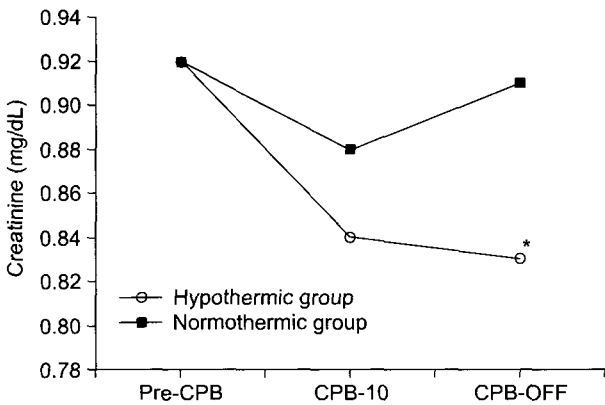


Fig. 9. Creatinine levels levels in the hypothermic and normothermic groups during the three phases of the operation (* $p < 0.05$ when compared with the Pre-CPB value). There were no significant differences between the two groups at any sampling time.

7) 생화학 표지자

생화학 표지자인 AST는 양 군 모두 체외순환 전에 비해 체외순환 종료 시 유의하게 증가되었으나($p=0.031$, $p=0.01$) 군 간에는 어떤 시기에도 유의한 차이가 없었다($p=0.16$, $p=0.38$, Fig. 7). 또 다른 간 표지자인 ALT는 양 군 모두 어떤 시기에도 체외순환 전과 유의한 차이가 없었고 군 간에도 차이가 없었다($p=0.24$, $p=0.71$, Fig. 8).

Table 2. Comparison between the two groups in the other parameters

Parameter	Group	
	Hypothermic group	Normothermic group
PI (PaO ₂ /FiO ₂)	361.33 ± 15.75	336.93 ± 10.72
Postop-fever (number)	6	8
Wound problem (number)	0	1
Urine output (mL/hr)	363.40 ± 9.96	278.40 ± 13.23*
MVSP (hrs)	13.87 ± 2.62	25.70 ± 5.90*
ICU-stay (hrs)	74.07 ± 4.68	152.80 ± 13.31*
Hospitalization (days)	21.13 ± 2.66	25.80 ± 3.26*

* $p < 0.05$ (when compared to the hypothermic group). PI=Pulmonary index; MVSP=Mechanical ventilatory supporting period.

8) 신장 표지자

신장 표지자인 creatinine과 BUN 둘 다 양 군 모두 체외순환 동안 유의한 변화가 없었고 군 간에도 차이가 없었다($p=0.083$, $p=0.17$, Fig. 9, 10)

9) 기타 변수들

정상체온군이 저체온군보다 기계호흡 보조시간($p=0.04$), 중환자실 치료기간($p=0.03$), 재원일수는 유의하게 더 길었고($p=0.03$) 체외순환 중 소변배설량은 더 적었다($p=0.04$). 그러나 수술 후 폐지수와 합병증은 양 군 간에 유의한 차이가 없었다($p=0.48$, $p=0.82$, Table 2).

고 찰

최근 심장수술시 온심정지액의 사용에 따른 심근보호의 긍정적 효과가 보고됨에 따라 정상체온 체외순환 기법에 관한 연구와 임상적 이용이 점차 증가하고 있다.

전통적으로 심장수술은 흔히 저체온 체외순환으로 실시되는데 저체온기법은 체온 1°C 저하 시 신체의 대사율을 약 7~10% 감소시켜 심장수술 동안 뇌 및 심장을 포함한 전신 장기의 보호수단으로 이용되어 왔다. 그러나 Lichtenstein 등[2,8]은 저체온 심장수술의 대안으로 거의 정상 체온에 가까운 체외순환과 37°C의 potassium 심정지액의 혼용을 최초로 임상에 적용하였다. 그들은 이 방법이 저체온법에 비해 낮은 심근효소치, 저심박출증 발생률의 감소, 높은 자연 심박동 회복률을 보였고 수술 후 30일 동안의 사망률은 두 방법 간에 유의한 차이가 없었다고 설명하였다. 한편 Martin 등[4]은 유사한 임상연구에서 온혈액 심정지 기법이 저체온법보다 심근보호에는 유익하나 수술 후 뇌졸중 발생률이 더 높았다고 보고함으로써 정상체온 심장수술 기법의 안전성에 의문이 제기되었다.

저자들 연구의 경우 체외순환의 상이한 온도에 따른 뇌손상 정도를 비교하기 위해 측정된 NSE 레벨의 경우 정상체온군이 저체온군에 비해 체외순환 동안 유의하게 더 높은 증가율을 보임으로써 가온 체외순환의 뇌에 대한 부정적 효과의 가능성이 시사되었다. NSE는 분자량 78 kDa인 glycolytic enzyme enolase (2-phospho-D-glycerate hydrolase)의 isoenzyme (v-v-subunits)으로 신경원 세포체 및 축삭과 같은 뇌조직의 추출물에서 최초로 발견되었고 뒤에 신경내분비 세포(neuroendocrine)에서도 확인되었다[9]. 이 효소는 뉴런에 대해 높은 특이성을 보이며 뉴런 손상이 일어날 경우 뇌척수액, 뇌순환 및 전신순환 속으로 방출된다[10]. 여러 연구자들은 순환정지 및 심장수술 후 혈중 NSE농도의 증가를 보고함으로써 심장수술과 관련된 뇌손상 가능성을 제시하였다[11]. 따라서 저자들의 연구결과에서 나타난 정상체온군의 상대적으로 높은 NSE 증가율은 체외순환 중 체온 유지를 위한 지속적인 재가온이 뇌조직 세포에 유해한 영향을 미친 것으로 생각된다.

조광현 등[12]은 뇌도플러 및 뇌산소 대사율을 이용한 연구에서 저체온 체외순환이 정상체온 체외순환보다 뇌동정맥 산소함량 차이, 뇌산소 추출률, 뇌대사율, 수술 후 신경학적 합병증 발생률과 합병증 지속 시간은 더 감소시켜 주었고 뇌로의 산소 운반율은 향상시켜 주었다고 보고

하였다. 또한 Nandate 등[13]은 정상체온 체외순환보다 저체온 체외순환 후 뇌 특이성 cytokine인 interleukin-8의 혈중 생성이 보다 덜 했다고 증명함으로써 저체온 체외순환의 뇌 보호 효과를 지지하였다. 비록 분석변수는 서로 다르긴 하나 이러한 여러 연구들과 저자들의 연구결과를 고려해 볼 때 적어도 뇌에 관한 한 정상체온 체외순환보다 저체온 체외순환이 좀 더 보호효과가 있을 것으로 생각된다.

염증표지자인 총 백혈구 수와 IL-6의 경우에도 체외순환 동안 정상체온군이 저체온군보다 더 높은 증가율을 보임으로써, 냉각 심정지액을 이용한 심장수술 시 정상체온 체외순환이 상대적으로 더 높은 염증반응을 일으키는 것으로 생각된다. Menasche 등[14,15] 역시 정상체온 체외순환이 elastase, IL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-1 receptor antagonist, soluble intracellular adhesion molecule 1의 생성을 더 많이 유도한다고 설명함으로써, 정상체온 체외순환의 유해성을 지적한 바 있다.

저자들의 연구에서 관찰된 저체온군에 있어 염증성 표지자들의 보다 낮은 증가율은 저체온 체외순환의 유익한 효과를 반영하고 있다고 판단된다.

그러나 일부 연구자들은 저자들의 연구와는 상반된 견해를 제시한 바 있다. Birdi 등[16]은 체외순환 동안 호중구 elastase, IL-8, C3b, IgG의 농도에 있어 정상체온군과 저체온군 간에 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. Ohata 등[17]은 정상체온 체외순환(체온 34°C) 후 12시간 때 elastase와 IL-8 농도가 오히려 감소하였다고 주장하였고, Grunenfelder 등[18], Nappi 등[19], Ranucci 등[20]은 정상체온 체외순환이 저체온 체외순환보다 부착분자 및 염증성 cytokines (IL-6, IL-8)의 낮은 생성률, 보다 낮은 전신혈관 저항, 더 높은 자연 심박동 회복률, 보다 우수한 폐보존 효과 등이 있었음을 보고함으로써 정상체온 체외순환의 우수성을 주장하였다.

이와 같은 정상체온 체외순환 지지자들의 연구 방식과 저자들의 연구 방법간에는 몇 가지 일정한 차이점이 있어 상이한 결과를 드러낸 것으로 생각된다. 우선 심장수술 대상 환자들의 특성을 들 수 있다. 이들 연구자들의 대상 환자들은 거의 전부 관상동맥 우회수술 환자였으나 저자들 연구의 경우 전체 대상 환자 36명 중 단 1명만이 순수 관상동맥 우회수술 환자였고 1명은 관상동맥 우회수술과 관막수술이 합병된 환자였고 나머지 32명은 거의 대부분 관막수술환자들이었다. 이와 같은 환자집단간의 차이가 연구결과 간의 차이를 발생시킨 요인으로 작용할 수 있

다. 둘째, 대동맥교차차단 시간 및 총체외순환 시간의 차이를 들 수 있다. 저자들 연구의 경우 대동맥교차차단 시간은 약 87분, 총체외순환 시간은 약 115분이었는데 비해 정상체온 지지 연구자들의 경우 대동맥교차차단 시간은 최저 30여분에서 최고 69분 정도였고 총 체외순환 시간은 최저 37분에서 최고 105분 정도로 거의 대부분의 경우 저자들의 연구보다 유의하게 짧았다. 뿐만 아니라 일부 연구의 경우[18] 심지어 대조군과 실험군 간에서조차 대동맥교차 차단과 총 체외순환 시간이 유의한 차이를 보임으로써 연구의 신뢰도 자체가 의심스러웠다. 셋째, 체외순환 시 온도에 대한 부분을 고려해 볼 수 있는데, 일부 연구의 경우 정상체온 체외순환의 온도가 34°C 정도였고 또 어떤 연구는 정상체온 유지를 위한 어떤 특별한 조치가 취해진 것이 없어 오히려 경도의 저체온 상태로 체외순환을 한 것으로 판단된다. 넷째, 심장수술 중 심근보호 방식의 차이를 고려해 볼 필요가 있다. 저자들 연구의 경우 모든 수술 환자에 대해 동일하게 냉각 HTK 심정지액의 단 1회 사용과 국소적 심근 냉각법을 병용한 데 비해 타 연구자들은 거의 대부분 온혈액 심정지액이나 냉각 심정지액의 반복적 사용을 택함으로써 상당한 차이를 보였다.

한편 체외순환으로 인한 혈관반응 표지자인 endothelin-1 (ET-1)의 경우 양 군 간에 유의한 차이가 없었으므로 일부 연구가 주장한 정상체온 체외순환의 유의한 효과를 확인할 수 없었다. Endothelin은 21 amino acid residues를 가진 가장 강력한 혈관수축성 polypeptide로서 혈관긴장성 (tone) 조절을 포함한 다양한 생물학적 작용을 가지고 있다[21].

스트레스 반응 표지자인 cortisol 농도의 증가율은 체외순환 동안 정상체온군이 저체온군보다 유의하게 더 높음으로써 심장수술 동안 정상체온 체외순환이 생리학적으로 스트레스 발생요인이 될 수도 있음이 시사되었다. 심장수술 동안의 시간당 소변배출량은 저체온군이 많았고 기계호흡 보조시간, 중환자실 치료기간, 재원일수 등은 정상체온군이 저체온군보다 유의하게 연장됨으로써 저자들이 실시한 냉각 심정지액을 이용한 심장수술 시 정상체온 체외순환이 바람직하지 못한 것으로 나타났다.

결 론

저자들은 냉각 심정지액을 이용한 심장수술 시 정상체온 체외순환이 전신에 미치는 생리적 및 임상적 영향을 저체온 체외순환과 비교 분석한 전향적 연구에서 다음과

같은 결론을 얻었다.

정상체온 체외순환이 저체온 체외순환보다 총 백혈구 수, NSE, IL-6와 같은 염증표지자의 더 높은 증가율과 cortisol과 같은 스트레스성 호르몬의 더 많은 생성률을 보임으로써 정상체온 체외순환이 저체온 체외순환보다 더 높은 염증성 반응 및 스트레스 반응을 일으켰음을 시사하였다. 그러나 저자들의 연구는 소규모 환자 집단을 대상으로 한 제한적 연구이므로 더 많은 환자들을 대상으로 한 추가적 연구를 통해 냉각 심정지액을 이용한 심장수술 시 저체온 체외순환법이 정상체온 체외순환법보다 더 유용할 것이라는 현재의 가설을 확인 연구할 필요가 있다.

참 고 문 헌

1. Sealy WC, Brow IW, Young WG. A report on the use of both extracorporeal circulation and hypothermia for open heart surgery. *Ann Surg* 1958;147:603-13.
2. Lichtenstein SV, Ashe KA, El Dalati H, Cusima RJ, Panos A, Slutsky AS. Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:269-74.
3. Singh AK, Feng WC, Bert AA, Rotenberg FA. Warm body, cold heart surgery: clinical experience in 2817 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:225-30.
4. Martin TD, Craver JM, Gott JP. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurological threat. *Ann Thorac Surg* 1994;107:1020-9.
5. Cook DJ, Oliver WC Jr, Orszulak TA, Daly RC. A prospective, randomized comparison of cerebral venous oxygen saturation during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1020-9.
6. Cook DJ, Sharbrough FW, Oliver WC Jr, Orszulak TA, Daly RC. Electroencephalographic (EEG) changes during cardiopulmonary bypass (CPB) with systemic normothermia [Abstract]. *Anesthesiology* 1994;81:A58.
7. The Warm Heart Investigators. Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994; 343:559-63.
8. Lichtenstein SV, EL Dalati H, Panos A. Long cross-clamp time with warm heart surgery. *Lancet* 1989;1:1443.
9. Rider CC, Taylor CB. Evidence for a new form of enolase in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1975;66:814-20.
10. Hans P, Bonhomme V, Collette J, Moonen G. Neuron-specific enolase as a marker of in vitro neuronal damage, part I: assessment of neuron specific enolase as a quantitative and specific marker of neuronal damage. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1993;5:111-6.
11. Georgiadis D, Berger A, Kowatschem E, et al. Predictive

- value of s-100 β and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000;119:138-47.
12. Cho KH, Park KT, Kim KH, Choi SC, Choi KL, Hwang YH. Comparison of effects of normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypasses on cerebral metabolism during cardiac surgery. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2002;35: 420-9.
 13. Nandate K, Vuylsteke A, Crosbie AE, et al. Cerebrovascular cytokine responses during coronary artery bypass surgery: specific production of interleukin-8 and its attenuation by hypothermic cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 1999;89: 823-8.
 14. Menasche P, Haydar S, Peynet J, et al. A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery: The temperature-dependent release of cytokines. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:293-9.
 15. Menasche P, Peynet J, Lariviere J, et al. Does normothermia during cardiopulmonary bypass increase neutrophil-endothelium interactions. Circulation 1994;90:275-9.
 16. Birdi I, Caputo M, Underwood M, Bryan AJ, Angelini GD. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. Eur J Cardiothorac Surg 1999;16:540-5.
 17. Ohata T, Sawa Y, Kadoba K, et al. Normothermia has beneficial effects in cardiopulmonary bypass attenuating inflammatory reactions. ASAIO J 1995;41:288-91.
 18. Grunenfelder J, Zund G, Schoeberlein A, et al. Expression of adhesion molecules and cytokines after coronary artery bypass grafting during normothermic and hypothermic cardiac arrest. Eur J Cardiothorac Surg 2000;17:723-8.
 19. Nappi G, Torella M, Romano G. Clinical evaluation of normothermic cardiopulmonary bypass and cold cardioplegia. J Cardiovasc Surg 2002;43:31-6.
 20. Ranucci M, Soro G, Frigiola A, et al. Normothermic perfusion and lung function after cardiopulmonary bypass: effects in pulmonary risk patients. Perfusion 1997;12:309-15.
 21. Yanagisawa M, Kasaki H, Tomobe Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988;332:411-5.

=국문 초록=

배경: 저자들은 최근 논의되고 있는 정상체온 체외순환의 임상적 유용성과 생리학적 영향을 규명하기 위해 저체온 체외순환과의 비교 연구를 시행하게 되었다. 대상 및 방법: 심장수술이 계획된 36명의 성인 환자들을 연구목적에 따라 무작위로 중등도 저 체온 체외순환군(이하 저체온군, 비인두 온도 26~28°C, n=18)과 정상체온 체외순환군(이하 정상체온군, 비인두 온도 >35.5°C, n=18)으로 나누었다. 전체 환자들로부터 체외순환 전, 체외순환 중, 체외순환 종료 직후에 각각 혈액을 채취하여 총 백혈구 수, neuron-specific enolase 증가율(NSE), interleukin-6 증가율(IL-6), endothelin-1 (ET-1), cortisol 증가율, troponin I (TNI), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), creatinine, blood urea nitrogen (BUN)을 측정하였다. 그 외 수술 중 소변 배출량, 수술 후 폐지수(PaO₂/FiO₂), 기계호흡 보조시간, 중환자실 치료기간, 합병증, 재원일수 등을 조사하여 양 군 간에 비교 평가하였다. 결과: 정상체온군이 저체온군에 비해 심장수술 동안 총 백혈구 수, NSE 증가율, IL-6 증가율, cortisol 증가율은 유의하게 더 높았으나 소변 배출량은 더 낮았다. 또한 기계 호흡 보조 시간, 중환자실 치료기간, 재원일수 역시 정상체온군이 저체온군보다 유의하게 더 길었다. 결론: 저자들의 연구 결과를 볼 때 정질 냉각 심정지액을 이용한 심장 수술 동안 정상체온 체외순환은 중등도저체온 체외순환보다 더 높은 염증 및 스트레스 반응을 유도하여 생리학적으로 유해할 것으로 생각된다. 그러나 좀더 많은 환자 수를 대상으로 한 추가적 연구가 필요할 것으로 판단된다.

- 중심 단어 : 1. 심장수술
2. 체외순환
3. 저체온
4. 정상체온
5. 염증반응