

체외순환과 염증반응

연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장혈관외과학교실

장 병 철

서 론

1) 체외순환법의 발전

1800년대 말부터 산화기(oxygenator)와 펌프에 대한 연구가 있었으나 체외순환에 대해 체계적으로 연구하고 임상에 도입한 것은 1953년 John Gibbon으로 자신이 개발한 인공심폐기로 젊은 여자 환자의 심방중격결손증을 세계최초로 개심수술하여 성공하였다. Dr. Gibbon은 1930년대 말 Massachusetts General Hospital에서 체외순환에 대한 연구를 시작하여 제2차 세계대전으로 잠시 연구를 중단하였으나 군복무 후 필라델피아의 Jefferson Medical College에서 체외순환에 필요한 장비를 개발하고 병태생리 등의 연구를 계속하여 1953년 처음으로 임상에 도입하게 되었다. 이후 불행하게도 4명의 환자가 여러 문제로 연속적으로 사망하게 되는 불행한 일이 발생되었다. 한편 1940년대 말 University of Minnesota의 Clarence Dennis 등도 체외순환법을 연구하여 1951년 심방중격결손증 환자에 적용하였으나 불행하게도 승모판부전증이 동반된 1차형 심방중격결손이 있던 환자로 수술 후 사망하였다. 스웨덴의 Viking Bjork와 Ake Senning도 1940년대와 1950년대 초반에 체외순환에 대해 많은 연구를 하였다. 1955년부터 Mayo Clinic의 John Kirklin 등은 인공심폐기를 이용한 개심수술을 하면서 Mayo-Gibbon 인공심폐기를 고안하고 제작하였으며, 이후 개심수술은 매우 확산되고 계속 발전되어 오늘날에 이르게 되었다.

2) 체외순환이란?

혈액이 체외로 나갔다가 다시 체내로 들어오도록 인위적으로 순환하는 것을 체외순환이라 한다. 일단 혈액이 체외로 나가는 경우 생체혈관이 아닌 인공혈관을 지나기 때문에 우선 기계적으로는 혈액 내 적혈구 등의 세포손상과 더불어 단백질의 변형이 일어나며, 생리적으로는 혈관 내에서 일어나는 혈관이완과 수축이나 응고방지 현상이 나타나지 않

으며, 생체 밖으로 혈액이 나감으로 인한 혈액응고현상과 이에 따른 혈전용해현상이 발생하게 된다.

체외순환이 시작되면 여러 생리적인 변화들이 발생되는데 혈류역학적으로는 혈류를 인위적으로 조절하기 때문에 혈압이 생리적인 욕구를 반영하지 못하고, 생리적인 박동형의 혈압을 줄 수 없으며, 심장으로 들어오는 정맥압을 인위적으로 조절하여 대부분 음압이 되고, 폐혈류는 거의 없어지게 된다. 화학적으로는 체외순환이 시작되면 혈액과 관류액과의 전해질의 차이와 삼투압의 차이가 발생되며, 온도가 급변하게 된다. 또한 동맥혈 산소분압이 갑자기 상승하며, 이산화탄소의 분압이 감소된다. 이러한 외부환경의 변화로 인하여 혈관저항이 변하고, 조직의 산소소모량이 변하며, 조직관류가 감소되어 혈액 내 젖산 함량이 증가되어 산도가 변하게 된다. 체외순환이 시작되면 다른 중요한 변화로 혈액이 내피세포가 없는 인공혈관과 인공폐의 이물질과 공기에 노출되고, 또한 심장이나 혈관 밖으로 흘러 나온 혈액이 지방조직 등에 노출되어 혈액의 접촉성 활성화와 비접촉성 활성화의 폭포(cascade)로 활성화되어 혈액응고현상과 이에 따른 혈전용해 현상이 일어난다. 또한 혈액내의 염증세포들이 인공혈관 등의 체외순환회로와 공기에 노출되면 이물질(non-self)로 인식하여 염증세포들이 활성화되어 염증반응이 일어나게 된다. 이러한 염증반응은 전신반응으로 나타나기 때문에 전신염증반응이라 한다.

1. 체외순환과 전신염증반응

심장수술을 성공적으로 이끄는 데 부딪히는 두 가지 장애물은 첫째로 수술 중 적합한 심근보호 문제이며 다른 하나는 심폐바이패스에 따른 여러 부작용으로 전신염증반응이다.

대부분의 심폐바이패스는 임상적으로 특별한 문제가 없이 운영되지만, 일부 환자들에게서 나쁜 결과들이 발생할 수 있는데, 이러한 나쁜 결과들의 일반적인 형태를 관류후증후군(postperfusion syndrome)이라 부른다. 관류후증후군에는 폐기능장애, 신기능장애, 혈액응고장애, 감염감수성의 증가, 간질액의 증가, 백혈구증가증, 발열, 혈관수축, 용혈 등의 임상 증상들이 나타날 수 있다.

심폐바이패스로 인해 우리 몸의 혈액이 내피세포가 없는 비정상적인 튜브나 산화기 등과 접촉하게 되면 인체 혈액 내에 있는 세포들과 단백질은 심폐바이패스 회로가 자기 몸이 아닌 것(nonsel)으로 인식하게 된다. 이러한 'nonself'에 대한 우리 몸의 반응에는 면역반응(immune reaction)과 비특이적으로 활성화되어 나타나는 염증반응이 있다. 면역반응은 자연면역(innate immunity)과 적응성 면역(adaptive immunity)으로 나누기도 한다. 심폐바이패스 후에 오는 면역학적인 기능장애는 자연면역(innate immunity)과, 적응성 면역(adaptive immunity)의 체액성 반응과 세포성 반응에 관여하는 여러 염증반응매개체

Table 1. Inflammatory mediators

Humoral
Contact activation products
Factor XIIa
Thrombin
Kallikrein
Fibrinogen degradation products
Complement
Cytokines
Tumor necrosis factor
Interleukins
Leukotriens
Cellular

(inflammatory mediator)들의 질적이나, 양적인 변화로 인하여 나타난다(Table 1).

이중 적응성 면역 다시 말해서 특이적 면역반응은 보통의 환자들에서는 느리게 나타나면서 심폐바이패스 후에 특별한 반응을 일으키지 않거나 반응이 있는 경우에도 미미한 경우가 보통이다.

그러나 비특이적 염증반응(nonspecific inflammatory reaction)으로 규정 될 수 있는 자연 면역은 그 반응이 빨리 나타나면서 일부 환자들에서는 심폐바이패스 후에 뚜렷한 문제를 일으킬 수 있는 특징이 있다. 이는 심폐바이패스에 의해서 야기되는 것으로 아직은 미리 예측할 수 없이 발생하는 전신염증반응(whole-body inflammatory response)으로 보통 자극부위에 국소적으로 발생하는 염증반응과는 달리 전신적으로 나타난다.

2. 염증반응의 종류

1) 체액성 반응(humoral response)

심폐바이패스에 의해 발생하는 비특이적 염증반응 중 첫 반응은 체액성 반응으로 생각하고 있다. 먼저 우리 몸의 혈액이 플라스틱으로 된 튜브나 pump-oxygenator, 공기 등 여러 비정상적인 표면과 접촉하게 되면 특수한 혈장단백질 등이 활성화되는데, 이것을 접촉활성화(contact activation)라 한다. 접촉활성화가 시작되면 아래에서 설명하는 응고폭포, 보체폭포, 칼리크라인폭포, 섬유소용해폭포 등의 반응이 일어나게 된다.

헤파린이 투여 된 상태에서도 응고폭포의 일부는 즉각 이물질과의 접촉에 반응하는 것으로 알려져 있다. 혈액이 체외순환회로 등의 외부인자와 처음 접촉하게 되면 Hageman

인자(인자 XII)가 활성화되며 이어 응고(clotting)가 시작되고(Fig. 1), 동시에 혈소판들이 독립적으로 그 표면에 달라붙게 된다.

접촉활성화에 의한 체액성 반응의 첫 단계는 Hageman 인자의 활성화로 생각하고 있으며, 혈소판은 동시에 독립된 경로를 통해 활성화 된다. Hageman 인자의 접촉활성화와 그에 뒤이어 칼리크라인-브라디키닌계의 활성화, 그리고 섬유소용해폭포와 보체반응이 계속적으로 이어지게 된다(Fig. 1). 이러한 폭포반응으로 생성된 활성물질들은 직접 또는 다른 세포들이나 체계를 활성화하여 매우 강력한 생리적 효과들을 나타낸다.

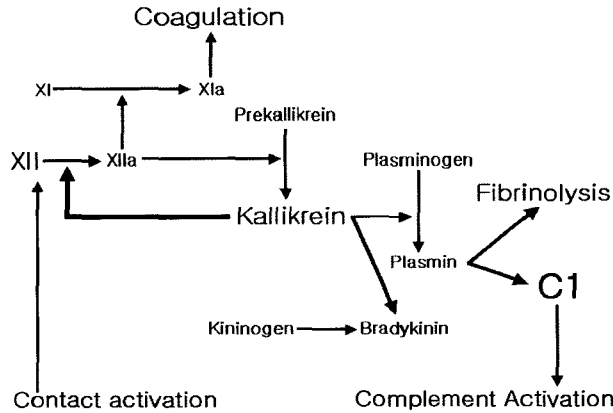


Fig. 1. Hageman인자(XII)의 접촉활성화와 응고폭포, 키닌, 섬유소용해폭포, 보체폭포와의 관계.

① 응고폭포

헤파린 사용에도 불구하고 응고폭포의 일부가 활성화되어 통상적인 체외순환시에도 미세한 양이나마 섬유소(fibrin)가 형성될 수 있다. 이와 관련하여 체외순환 종료시에 많은 응고인자의 경미한 감소가 증명되기도 한다. 그러나 이러한 경미한 응고인자 감소가 수술 후 환자들에서 출혈성향을 일으키는 원인이 된다고는 생각하지 않고 있다.

② 보체

보체는 혈액 내에 존재하는 당단백질(glycoprotein)의 하나로 외상, 면역반응, 이물질 등의 손상에 의하여 신체반응 기전의 하나로 작용하는 일련의 물질들이다. 보체는 전통경로(classic pathway) 및 교대경로(alternative pathway)라는 두 가지 경로에 의해 활성화 된다(Fig. 2).

체외순환 시작 시에 보체는 일반적으로 교대경로에 의해 주로 활성화되는 것으로 알려

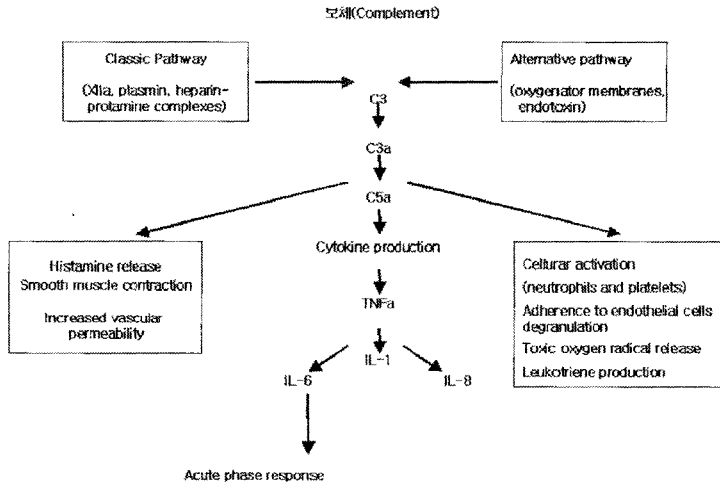


Fig. 2. 심폐바이패스에서 일어나는 접착활성화는 주로 교대경로에 의해 이루어진다.

저 있다. 체외순환으로 인한 보체 활성화에는 C1 보체가 아니라 C3보체가 소모된다. 보체가 활성화 되면 C3a, C3b의 생성을 유도한다. C3b는 계속적으로 보체활성화에 관여하게 되고, 외부표면에 단단히 부착하면서 교대경로의 활성을 진행시킨다.

현재까지 알려지거로는 호중구(neutrophil)와 단핵구(monocyte)의 pulmonary sequestration이 보체활성화의 직접적인 증거이며, 심폐바이패스의 시작과 함께 혈장에서 C3a가 출현하고 그 수치가 체외순환이 끝날 때까지 증가한다. 또한 체외순환 종료 시 프로타민을 투여하면서 전통경로에 의한 추가 보체활성이 일어난다.

이러한 심폐바이패스에 의해 야기되는 보체활성화로 인한 나쁜 영향으로는 첫째로 혈청보체의 수가 감소되고, 보체가 결핍되면 박테리아 오염의 opsonization의 효과를 감소시켜 외부물질을 제거하는 기능이 약해진다(Fig. 3). 체외순환 후에 혈청 살균력(bactericidal activity)이 저하되는데 이는 이러한 보체 결핍과 직접적으로 관계가 있다.

둘째, 보체 활성화의 결과로 아나필로톡신(anaphylotoxin)인 C5a와 C3a가 혈관 내에 생성된다. 아나필로톡신은 혈관투과성을 증가시키고, 평활근을 수축하며, 백혈구 응집과 효소유리 등을 조장한다.

셋째, 보체 활성화가 진행되면 호중구의 기능을 직접적으로 방해한다. C3a는 호중구의

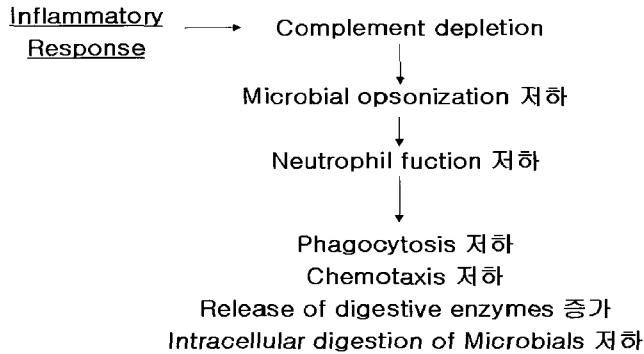


Fig. 3. 염증 및 면역성 반응에 미치는 심폐바이패스의 영향.

C3b수용체의 발현과 관계가 있고, C3b수용체가 발현되면 호중구들이 이 수용체를 통해서 서로 응집되어 포식작용의 효력이 감소된다. 동시에 발현되는 C3i 수용체는 호중구의 탈과립(degranulation)을 발생시켜서 혈청 단백질분해(proteolytic) 작용을 증가시킨다. 이렇게 응집된 호중구의 pulmonary sequestration과 폐순환 내에서의 호중구 탈과립작용은 체외순환 후 폐손상을 일으키는 원인이 된다.

③ 칼리크라인-브라디키닌계(kallikrein-bradykinin system)

Hageman 인자 즉 제 XII 응고인자의 접촉활성화는 즉각 칼리크라인-브라디키닌 계의 반응을 유발시켜 브라디키닌을 생성시킨다(Fig. 1).

칼리크라인은 혈액 내에서 전구물질인 프리칼리크라인(prekallikrein)으로 존재하고 있는데 그 중 75%는 혈장 내에서 고분자량을 가진 키니노젠(kininogen)에 결합하고 있다. 브라디키닌은 주로 이 고분자량 키니노젠(HMWK)에서 만들어진다. HMWK으로부터 형성된 브라디키닌은 작은 펩타이드로 강력한 혈관확장제이다. 브라디키닌은 혈관투과성을 증가시키고 소동맥확장, 평활근 수축, 그리고 동통을 일으킨다. 브라디키닌의 이러한 작용은 심폐바이패스에 대한 전신반응에 중요한 역할을 한다. 칼리크라인도 또한 Hageman 인자를 활성화시키고(Fig. 1) 플라즈미노겐을 플라즈민으로 활성화시켜 결국 섬유소 용해폭포(fibrinolytic cascade)를 활성화시키고 기타 여러 체액성, 세포성 기전을 활성화시키게 된다.

④ 섬유소 용해폭포(fibrinolytic cascade)

섬유소용해제는 체외순환을 사용하는 모든 수술에서 어느 정도 활성화 된다. 플라즈미노젠(plasminogen)으로부터 플라즈민(plasmin)으로 활성화되는 것은 주로 내피세포로부터 플라즈미노젠 활성화물질(plasminogen activator)의 분비 때문인데 이런 내피세포반응은 체

외순환 중 카테콜아민이나 브라디키닌 등 연관 물질들의 농도가 높아 발생된다. 또 플라즈민은 보체, 프리칼리크라인, 그리고 아마도 Hageman 인자 등을 자극하여 모든 체액성 반응 폭포 등을 활성화시킬 수 있다. 이러한 섬유용해폭포 반응은 수술 후 출혈에도 큰 영향을 미치는데 이런 관점으로 체외순환 시 항섬유소용해 약제인 아프로티닌 (aprotinin, trasylo[®])을 사용하여 수술 후 출혈 감소에 기여를 할 수 있다. 또한 아프로티닌은 혈소판기능을 보존하여 수술 후 출혈량을 감소시킨다.

2) 세포성 반응(cellular response)

인공심폐기를 이용하여 체외순환을 하면 혈액세포들과 내피세포들이 모두비특이성 염증반응에 관여한다. 임파구나 호산구 등의 혈액세포들이 특이성 염증 반응에 일부 관여하지만 그 역할은 매우 적은 편으로 주로 호중구가 세포성 반응에 주된 역할을 한다.

① 백혈구

심폐바이패스는 백혈구를 활성화시키는데, 백혈구 중에서 심폐바이패스에 대한 반응에 주된 역할을 하는 것은 호중구(neutrophilic granulocyte)이다. 호중구는 보체와 그 밖에 칼리크라인과 같은 용해성 염증중개체(inflammatory mediator)에 의해 활성화 된다. 활성화된 호중구는 보체농도가 높은 장소로 이동하여 모양이 변하면서 흡착성이 보다 강해지고 산소 자유라디칼(oxygen free radical)과 같은 세포독성 물질을 생성한다.

이때 보체는 호중구의 염증반응의 능력을 중화 시키는 역할을 하기 때문에 체외순환 시 강한 체액성 및 세포성 염증반응에도 불구하고 대부분 환자들이 큰 문제없이 회복되는 이유의 일부 실마리를 제공하고 있다. 그러나 일반적으로 심폐바이패스는 호중구의 정상적인 항균기능(antimicrobial function)을 저해하여 감염의 위험이 높아진다.

주로 C3a와 C5a에 의해 유도되는 chemotaxis는 심폐바이패스 후에 저하되어서 술 후 7일동안 지속된다. 체외순환시간이 길어지면 이 chemotaxis의 저하가 심화된다(Fig. 3). 체외순환동안에 C5a가 높아지면 호중구의 C5a 수용체의 internalization을 일으키고 따라서 C5a signaling에 반응을 둔감하게 하여 cell chemotaxis를 약화시킨다. 체외순환 후 백혈구의 포식작용이 저하되는데 이는 실험적으로 주입된 박테리아의 제거능력이 감소되는 것으로 입증되었다.

백혈구 수는 심폐바이패스 중에 처음에는 조금 감소했다가 곧 원래 수치로 돌아온 다음 그 후 증가하여 심폐바이패스 종료 시에는 약간의 백혈구 과다증이 나타난다. 백혈구 수는 수술 후 1~2일째에 가장 높아 보통 $12,000 \sim 24,000/\text{mm}^3$ 정도가 된다. 심폐바이패스를 시작하면 폐혈관에 호중구가 많이 격리되며, 심폐바이패스로 활성화되면 일시적으로 서로 결집하고 또한 혈관내피세포에 부착하면서 cell adhesion molecule (CAMs) 로 중재되어 염증반응을 일으킨다. 호중구는 단백분해물질과 vasoactive substance 및 강력한 lysosomal enzyme을 유리하여 혈관투과성을 증가시킨다. 또한 심폐바이패스 동안 보체인 C3a 및 C5a는 호중구를 활성화하여 심폐바이패스 중 세포들을 손상시키는 산소유리 free

radical 들을 배출한다. 또한 단백분해효소인 호중구 탄성효소(elastase)는 체외순환시간이 길어지면 비례하여 더욱 증가된다. 단백분해효소가 증가되면 elastin, collagen, fibronectin 과 세포의 구조물을 파괴하여 모세혈관의 투과를 증가시키고 수술 후 세포의 체액을 증가시키며, 전해질 불균형을 야기시킨다.

② 대식세포

대식세포 역시 심폐바이패스의 염증성 반응에서 중요한 요소이며, 이들은 opsonized된 물질들의 제거와 cell-mediated immunity에 관여한다.

주지하는 바와 같이 대식세포는 MHC class II와 항원을 발현시켜서, T림파구를 자극하고, IL-1을 유리하면서 적응성 면역계를 활성화시킨다.

심폐바이패스가 이 대식세포의 기능에 미치는 영향에 대해서는 그다지 활발하게 연구되지는 못했으나, 대식세포의 박테리아 제거능력을 저하시키는 것으로 보고되고 있다. 추정하기에 여기에는 대식세포의 antigen-presenting function의 변화가 관여하는 것으로 여겨지고 있다.

③ Interleukins

Interleukin이란 용어자체는 leukocytes들간의 상호 communication 수단으로 이용되는 여러 가지 연구 결과로 이들 cytokines들은 전신 염증성 반응의 중추적인 역할을 하는 것으로 알려지고 있다.

IL-1의 생성은 심폐바이패스 후 발열반응이 일어남과 함께 24시간에 최대가 된다(Fig. 4). 보체단백(complement peptides) 외에도 endotoxins과 endotoxins의 polysaccharide 일부분이 단핵구(monocyte)가 IL-1을 생성하도록 유도한다(Table 1).

IL-1은 개체 염증성 반응의 여러 면에 중재를 한다. 다시 말해서 발열반응을 일으키고,

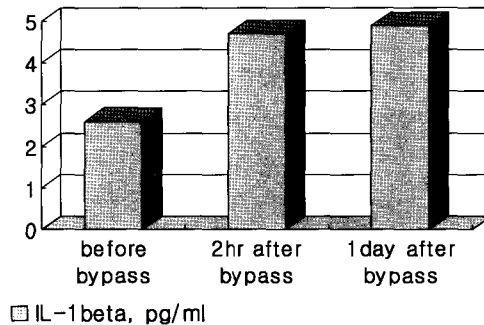


Fig. 4. 심폐바이패스에 대한 IL-1의 반응.

성장인자와 immunoregulatory cytokines의 유리, 내피세포기능의 변화, 모세혈관의 투과성 증가, 혈관저항의 감소 등을 직접적으로 매개한다. 또한 IL-1은 혈관내피세포를 자극하여 nitric oxide (EDRF)를 유리하여 임상적으로 심폐바이패스 동안에 관찰되는 혈관확장의 주요 원인이 된다.

IL-6와 α -MSH (alpha melanocyte-stimulating hormone) 역시 조직손상과 항원에 대한 염증 반응의 중요한 매개체들이다.

심장이식 수술을 통한 임상적인 연구결과에 의하면, 혈장IL-6의 농도는 심폐바이패스 전에는 일정하게 유지되다가, 심폐바이패스 시작초기에 감소, 그리고 심폐바이패스가 끝날 무렵에는 대조치의 4배로 증가되는 것이 관찰되었다. 그 후 혈장IL-6는 최소 60분 동안 그 농도가 유지되고 술 후 24시간이 지나서야 정상으로 돌아온다. 이는 수술 후 투여되는 면역억제제에 기인한 것으로, 여타 수술 시에는 수술 후 IL-6의 증가는 좀더 지속된다. α -MSH는 심폐바이패스 중 농도의 변화는 거의 없다. IL-6와 IL-8 농도는 심폐바이패스 시작 후 급속히 증가되고 체외순환시간 및 대동맥차단시간과 비례하여 증가된다.

④ Immunoglobulins and B lymphocytes

체외순환 후에는 면역글로부린이 감소된다. 면역글로부린이 감소는 opsonization, 자연면역(innate immunity)과 적응성 면역치가 감소하며 따라서 microbial opsonization이 장애를 받는다. 이는 체외순환기에 노출되면서 나타나는 큰 면역글로부린들의 변성에 기인한 것으로 생각된다.

심폐바이패스 후에는 이러한 면역글로부린 생성의 감소와 더불어 형질세포(plasma cell)의 기능장애도 수일 동안 계속된다.

⑤ T lymphocytes

T lymphocytes는 cell mediated Immunity와 전반적인 immunocompetence에 중요한 역할을 담당한다. T림파구는 T-helper cell과 T-suppressor cell로 나누어지는데, 이 두 세포는 특이적인 두 개의 표면 수용체, 즉 CD4와 CD8으로 구별되어 질 수 있다.

심폐바이패스 시에 T림파구의 결핍이 유발되고 이는 일반적으로 T-helper세포의 감소를 의미한다. 따라서 CD4/CD8의 감소가 관찰된다. 또한 T림파구의 IL-2생성 능력도 감소하게 되어 심폐바이패스 후의 B림파구의 transformation을 일으킨다.

⑥ 혈소판

혈소판은 체외순환과 연관하여 기능장애 뿐 아니라 혈소판 수가 감소된다. 특히 혈소판의 수보다는 혈소판기능 저하가 심폐바이패스 후 hemostatic system의 장애에 더 큰 요인으로 작용한다. 이 때문에 심폐바이패스 후 4~8시간 동안 출혈시간(bleeding time)이 연장된다.

혈소판수의 감소는 심폐바이패스 시간과 직접 비례하지는 않는다. 호중구와 마찬가지로 체외순환이 시작되면 1분 이내에 혈소판이 활성화된다. 혈소판이 활성화되는 기전은

분명치는 않으나 이 물질에 직접 노출이 되고, shearing stress를 받으며, 기계적으로 혈소판이 파괴되며, ADP (adenosine diphosphate)나 알려지지 않은 어떤 화학적 물질에 노출되어 혈소판이 활성화된다. 또한 fibrinogen glycoprotein 수용체(GPIIb-IIIa 복합)에 노출되고 결국 fibrinogen과 결합하여 이물질에 혈소판이 응집된다.

⑦ 내피세포

혈관의 내면을 단층으로 형성하고 있는 내피세포는 혈구처럼 심폐바이패스 회로를 통과하지는 않지만 그 기능은 심폐바이패스에 의하여 영향을 받는다. 내피세포가 심폐바이패스에 의해 영향을 받는 정확한 기전에 관해서는 아직 알려져 있지 않지만, 일반적으로 비정상적인 압력, 활용력(shearing force), 국소허혈, 여러 가지 물질 및 세포들의 비정상적인 혈중농도에 의하여 영향을 받을 것으로 추정되고 있다. 결과적으로 내피세포는 세포 간 간격이 넓어지면서 표면수용체가 노출되고 각종 기능 물질 등을 분비하게 된다.

3. 염증반응의 예방과 치료

심장수술과 심폐바이패스는 위에 언급했던 염증성 반응의 복잡한 과정을 활성화시키며 이는 조직손상으로 인한 multiple organ dysfunction을 야기할 수 있을 뿐 아니라 정상적인 면역작용을 상당히 약화시킨다. 특히 심폐바이패스 후 보체와 immunoglobulins의 결핍, 그리고 호중구, 대식세포, 임파구의 기능장애가 유발되어 면역체계를 약화시켜 수술에 따른 감염의 가능성이 좁아진다. 심폐바이패스에 따른 이러한 문제점들을 극복하기 위해서는 우선 위에서 언급한 염증반응의 기전에 대해 잘 알고 있어야 하며, 이러한 여러가지 복합적인 염증반응에 따른 합병증을 예방하고 해결하기 위해서는 관련된 복합적인 기전을 차단하는 처치나, 합병증이 발생하는 경우 적절한 치료가 필요하다. 현재 전신 염증반응의 예방과 해결방법으로 약리학적인 접근과 심폐바이패스의 mechanical device 혹은 기술의 변형, 이 두 가지 모두가 임상적으로 적용되고 있다(Fig. 5). 즉 현재 전신염증반응을 예방하기 위하여 주로 이용되고 있는 것으로 corticosteroids를 사용하여 세포면역반응과 체액면역반응 활성화를 억제하고, aprotinin을 사용하여 kallikrein과 plasmin 활성화를 예방하며, 그리고 ultra-filtration을 사용하여 염증반응에 관련된 많은 cytokines들을 제거할 수 있다. 심폐바이패스에 polypropylene 으로 만들어진 막형산화기를 사용하는 경우 기포형 산화기에 비하여 염증반응이 완화되고, 특히 최근에는 헤파린으로 처리한 산화기와 튜브가 염증반응을 경감할 수 있는 것으로 보고되어 많이 사용되고 있다.

그외 체외순환 후 저하된 면역반응을 증진시키는 방법으로 erythropoietin이나 백혈구 자극요인인 thyroprotein (TP5)이 면역을 증진시키는 것으로 보고되었으나 아직은 효과를 검증하기 위한 체계적인 연구가 필요하다.

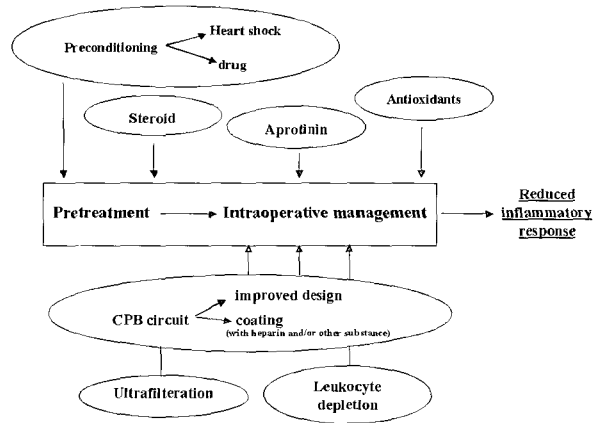


Fig. 5. 심폐바이패스 후에 야기되는 염증성 반응을 줄이기 위한 모식도.

결 론

결론적으로 심폐바이패스에 따른 전신 염증반응의 기전에 대하여 많은 연구와 임상시도로 과거에 비하여 심장수술의 결과가 매우 향상되었다. 그러나 아직도 체외순환에 대한 지속적인 연구가 필요하며, 이 기전에 따른 적절한 예방적인 약물요법이나 기술적인 장비의 개발이 필요할 뿐 아니라, 향후 면역체계를 향상시킬 수 있는 연구도 아울러 매우 중요하다.

REFERENCES

1. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DN, Hanley FL, Karp RB. *Kirklin/Barratrat-Boyes Caediac Surgery, 3rd ed.* Churchill Livingstone, Philadelphia, 2003.
2. Bufkin BL, Gott JP, Mora CT, Levy JH. *The immunologic system: Perturbations following cardiopulmonary bypass and the problem of infection in the cardiac surgery patient in Cardiopulmonary Bypass. Principles and techniques of extracorporeal circulation.* Mora CT eds. 1995, Springer-Verlag, New York.
3. Boonstra PW, Vermeulen FEE, Leusink JA, Nooy EH, van Zalk A, Soons JBJ. *Hematological advantage of a membrane oxygenator over a bubble oxygenator in long perfusions.* Ann Thorac Surg 1986;41:297-300.

4. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. *Complement activation during cardiopulmonary bypass.* N Engl Med 1981;304:497-503.
5. Videm V, svennevig JL, Fosse E, et al. *Reduced complement activation with heparin-coated oxygenator and tubings in coronary bypass operation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:806-13.